

Tina Čaušević

**Identifikacija terapijskih problema  
hospitaliziranih pacijenata prikupljenih tijekom  
Stručnog osposobljavanja za ljekarnike**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za primjenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Maje Ortner Hadžiabdić.

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Uloga ljekarnika i razvoj ljekarničke skrbi .....	1
1.2. Terapijski problemi i njihova kategorizacija .....	4
1.3. Učestalost terapijskih problema u populaciji .....	7
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	10
3. MATERIJALI I METODE .....	11
4. REZULTATI .....	13
4.1. Ispitanici .....	13
4.2. Opće karakteristike bolesnika .....	14
4.3. Interakcije lijekova .....	19
5. RASPRAVA .....	26
5.1. Demografski i klinički podaci .....	26
5.2. Terapijski problemi .....	28
5.2.1. Sigurnost .....	29
5.2.2. Indikacija .....	33
5.2.3. Učinkovitost .....	35
5.2.4. Neadherencija .....	36
5.3. Interakcije lijekova .....	37
5.4. Potencijalna rješenja za smanjenje učestalosti terapijskih problema .....	38
6. ZAKLJUČCI .....	40
7. LITERATURA .....	42
8. SAŽETAK/SUMMARY .....	48
9. PRILOZI .....	50
10. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD	

Popis tablica:

Tablica 1. Kategorije terapijskih problema

Tablica 2. Prikaz ispitanika (studenata) po turnusima

Tablica 3. Opće karakteristike bolesnika

Tablica 4. Raspodjela komorbiditeta prema MKB-10

Tablica 5. Učestalost lijekova prema ATK skupinama

Tablica 6. Učestalost lijekova ATK oznake C

Tablica 7. Najpropisivaniji lijekovi prema ATK klasifikaciji

Tablica 8. Najučestaliji lijekovi koji su sudjelovali u lijek – lijek interakcijama

Tablica 9. Interakcije lijekova kategorije X

Tablica 10. Učestalost terapijskih problema i njihovih uzroka te podudarnost od strane studenata

Tablica 11. Prikaz bolesnika prema indeksu tjelesne mase

# 1. UVOD

Lijekove primjenjujemo kako bi spriječili razvoj bolesti, unaprijedili kvalitetu života te smanjili smrtnost. S druge strane, lijekovi mogu prouzročiti suprotan učinak zbog neadekvatne upotrebe te predstavljati značajan trošak u zdravstvu. Svake godine bilježi se trend porasta ukupnog prometa lijekovima. U 2016. godini ukupan promet lijekova u Republici Hrvatskoj iznosio je 10,2 % više u odnosu na 2015. godinu (5,803 milijardi HRK), a kada se usporedi razdoblje od pet godina, odnosno potrošnja lijekova u 2012. i 2016. godini, potrošnja je povećana za 62 % (<http://www.halmed.hr>). Prema priopćenju Državnog zavoda za statistiku Republike Hrvatske broj stanovnika kontinuirano pada, odnosno u 2016. godini smanjio se za 0,7 %, a nastavlja se i kontinuirano starenje stanovništva. Prosječna starost ukupnog stanovništva od 42,8 godina svrstava Hrvatsku među najstarije nacije Europe (<https://www.dzs.hr>). Morbiditet i mortalitet povezani s lijekovima često se mogu spriječiti, a poboljšanje skrbi za pacijenta zasigurno može smanjiti broj nuspojava, duljinu boravka u bolnici i trošak liječenja (Cipolle i sur., 2012).

## 1.1. Uloga ljekarnika i razvoj ljekarničke skrbi

Kroz dugo razdoblje glavna uloga ljekarnika bila je u razvoju, izradi, kontroli i izdavanju lijekova, usmjerena isključivo na kemijski sastav lijeka. Razvojem industrije, ljekarnička praksa se svodi na izdavanje i opskrbu lijekovima te informiranje pacijenta o načinu primjene lijeka. Nedovoljna usmjerenost ljekarnika prema skrbi za pacijenta došla je do izražaja povećanjem broja oboljelih od kronično degenerativnih bolesti. Razlog tome je upravo porast životnog vijeka stanovništva. Bolesnici starije životne dobi često boluju od mnoštva različitih bolesti istovremeno, najčešće uzimaju četiri do pet lijekova dnevno i nerijetko su neadekvatno liječeni (Francetić i sur., 2015). Takvi pacijenti imaju povećan rizik od neželjenih reakcija na lijekove i interakcija lijekova, stavljajući zdravstvene djelatnike pred izazov optimiranja terapije za svakog

pojednog bolesnika. Individualizirani pristup pacijentu i potreba za kontinuiranim nadzorom terapijskih ishoda dovodi do preopterećenosti zdravstvenog sustava i porasta broja pogreški. Smatra se da su upravo pogreške vezane uz liječenje vodeći uzrok smrti u Sjedinjenim Američkim državama (Rodziewicz i sur., 2018).

Kada su mortalitet i morbiditet prouzrokovani neprikladnim korištenjem lijekova dosegli veliki udio troškova u zdravstvu, objavljeni su i prvi znanstveni radovi na tu temu. Svijest o činjenici da liječenje može biti uzrok medicinskog, odnosno terapijskog problema datira u 1984. kada su Brennan i Leape randomiziranim metodom analizirali pojavnost pogrešaka u bolničkom sustavu u New Yorku. Analizirali su više od 30 000 povijesti bolesti. Istraživanje je objavljeno 1991. godine pod nazivom Harvard Medical Practice Study I (Brennan i sur, 1991a) i Harvard Medical Practice Study II (Brennan i sur, 1991b). Pogreške u liječenju su uočene kod 3,7 % hospitalizacija, od kojih je 27,6 % uzrokovano nemarom, a čak 13,6 % neželjenih događaja dovelo je do smrti pacijenta (Brennan i sur, 1991a,b). Hepler i Strand smatrali su da farmaceuti, kao stručnjaci za lijekove, moraju prihvatiti društvenu odgovornost i sudjelovati u smanjenju mortaliteta i morbiditeta vezanih uz lijekove. Ukazali su na potrebu provođenja ljekarničke skrbi koju su definirali kao odgovornu opskrbu bolesnika lijekovima s ciljem postizanja željenih terapijskih ishoda i povećanja sigurnosti i kvalitete života bolesnika (Hepler i Strand, 1990). Studija o kvaliteti zdravstvene skrbi u Australiji, pokazala je da od 14 000 medikacijskih pogreški, 51 % je bilo moguće prevenirati, a čak 4,9 % pogreški je dovelo do smrti pacijenta (Wilson i sur., 1995). „Odgovorna opskrba lijekovima“ kao samo još jedan zaključak znanstvenika nije bio dovoljan za velike promjene u zdravstvenom sustavu. Godine 1994. Rezolucija Svjetske zdravstvene organizacije „Uloga ljekarnika u promijenjenoj strategiji o lijekovima“ obavezuje ljekarnika da savjetuje druge zdravstvene djelatnike, promovira racionalnu potrošnju lijekova te aktivno sudjeluje u prevenciji bolesti i očuvanju zdravlja ([www.aps.who.int](http://www.aps.who.int)).

No, pozornost javnosti probudila se tek 2000. godine, kada je objavljeno istraživanje „To Err is Human – Building a Safer Health System“ u kojem su stručnjaci procijenili da 98 000 ljudi godišnje umire od medikacijskih pogreški koje se javljaju u bolnicama. Nisu okrivili zdravstvene djelatnike, već su smatrali da je krivac zdravstveni sustav koji im ne pruža optimalne uvjete za rad (Kohn i sur, 2000). Isti zaključak dobiven je istraživanjem medikacijskih pogreški putem

elektroničkih članaka objavljenih između 1985. i 2013. godine: pogreške zdravstvenih radnika su velikoj mjeri pod utjecajem radnih uvjeta (Keers i sur., 2013).

Potencijalno rješenje bila je implementacija kliničkih farmaceuta u multidisciplinarne bolničke timove, koji će u procesu pružanja ljekarničke skrbi, procjenjivati potrebu za terapijom i utvrđivati terapijske probleme (Bond i sur., 2012). Farmaceut, usmjeren na terapiju i uočavanje potencijalnih problema tijekom propisivanja, ima ključnu ulogu u prevenciji neželjenih ishoda terapije. Uočeno je 45 % više medikacijskih pogreški u bolnicama koje nisu imale kliničkog farmaceuta na bolničkom odjelu (Bond i sur, 2012). Podatak o drastičnom smanjenju pogreški prilikom provođenja ljekarničke skrbi je očekivan, uzmu li se u obzir dužnosti koje ona obuhvaća:

- racionalizaciju troškova za određene terapijske protokole
- unaprjeđivanje farmakoterapijskih postupaka i postizanje terapijskih ciljeva
- praćenje, izbjegavanje ili smanjivanje nuspojava lijekova
- izbjegavanje interakcija, terapijskog dupliciranja ili pojave alergija
- skrb nad pridržavanjem terapijskih protokola od strane pacijenata
- poboljšanje učinka kliničkog liječenja
- provođenje preventivnih mjera očuvanja i zaštite zdravlja.

Prema Zakonu o ljekarništvu (NN 121/03, 142/06, 35/08, 117/08).

## 1.2. Terapijski problemi i njihova kategorizacija

Identifikacija, prevencija i rješavanje postojećih terapijskih problema jedna je od glavnih zadaća ljekarnika u procesu provođenja ljekarničke skrbi. Prema definiciji, terapijski problem je svaki neželjeni događaj koji pacijent iskusi, a povezan je ili se sumnja da je povezan s terapijom lijekom, ometa postizanje željenih terapijskih ciljeva i zahtijeva profesionalnu prosudbu kako bi bio riješen (Cipolle i sur., 2012). Potrebno ga je razlikovati od pojma medikacijska pogreška koji je prema NCC MERP definiran kao propust koji može dovesti do nepravilne upotrebe lijeka ili naškoditi pacijentu, a nastao je u medikacijskom ciklusu (<https://www.nccmerp.org>) i ne uključuje npr. alergijske reakcije koje ne možemo predvidjeti.

Razvrstavanje terapijskih problema u pojedine kategorije olakšava njihovu identifikaciju, ali omogućava i njihovo praćenje. Praćenje terapijskih problema, kao i medikacijskih pogreški, uključuje objašnjenje onoga što se dogodilo, tko je bio uključen i kako će se spriječiti ponavljanje iste pogreške u budućnosti. Na taj način pojedinci i institucije postaju svjesni svojih nedostataka, a istovremeno poboljšavaju proces skrbi o pacijentima (Helo i Moulton, 2017).

Postoji nekoliko kategorizacija terapijskih problema od kojih su najpoznatije ASHP (American Society of Hospital pharmacist), Hepler-Strand, Cipolle i sur., Grenada consensus, Krska i sur., NCC-MERP, PCNE, Westerlund, Pi-Doc klasifikacija itd. (Adsumilli i Adepu, 2014.). U ovom istraživanju je preuzeta i prilagođena klasifikacija prema Cipolle i sur. iz 2012. godine koja je primjenjiva za širok spektar pacijenata, zdravstvenih djelatnika i zdravstvenih ustanova. Upotrebljava se za analizu terapijskih problema u javnim ljekarnama, bolnicama, privatnim klinikama i pozivnim centrima za ljekarničke usluge (Cipolle i sur., 2012).

Klasifikaciju čini ukupno sedam kategorija terapijskih problema i prilikom identifikacije potrebno je pratiti njihov redoslijed. Prve dvije kategorije *Potreba za uvođenjem dodatne terapije* i *Nepotrebna terapija* povezane su sa problemom u indikaciji, treća i četvrta kategorija *Neučinkovit lijek* i *Preniska doza* povezani su sa učinkovitosti, peta i šesta kategorija *Nuspojava lijeka* i *Previsoka doza* povezani su sa sigurnosti lijeka. Sedma kategorija odnosi se na neadherenciju pacijenta. Prvih šest kategorija su rezultat djelovanja lijeka na pacijentovo zdravlje, dok su sedmom kategorijom okviri neželjenih terapijskih problema prošireni na djelovanje samog pacijenta. Nakon utvrđivanja kategorije, potrebno je identificirati uzrok svakog



terapijskog problema kako bi se mogao riješiti ili prevenirati (Cipolle i sur., 2012). Mogući uzroci terapijskog problema prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1. Kategorije terapijskih problema (preuzeto i prilagođeno iz Cipolle i sur., 2012)

<b>Vrsta terapijskog problema</b>	<b>Mogući uzroci terapijskog problema</b>
<b>1. Nepotrebna terapija</b> (INDIKACIJA)	Nema medicinske indikacije Ovisnost Nefarmakološke mjere prikladnije Duplikacija terapije Liječenje nuspojava koje se mogu izbjeći
<b>2. Potreba za uvođenjem dodatne terapije</b> (INDIKACIJA)	Neliječeno stanje Potreba za sinergističkim djelovanjem Potreba za prevencijom
<b>3. Neučinkovit lijek</b> (UČINKOVITOST)	Neprikladan oblik lijeka Prisutna kontraindikacija Pacijentovo stanje ne reagira na lijek Lijek nije indiciran za to stanje Dostupan je učinkovitiji lijek
<b>4. Preniska doza</b> (UČINKOVITOST)	Neučinkovita doza (preniska) Potrebno dodatno praćenje Prerijetka učestalost primjene lijeka Prekratko trajanje primjene lijeka Neispravno čuvanje lijeka

	<p>Neodgovarajući put primjene lijeka</p> <p>Interakcija (lijeak - lijeak; lijeak - bolest; lijeak - hrana)</p>
<p><b>5. Nuspojava lijeka</b></p> <p>(SIGURNOST)</p>	<p>Neželjeni učinak (nuspojava) nezvan za dozu</p> <p>Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom na njegove rizične čimbenike</p> <p>Interakcija koja nije ovisna o dozi</p> <p>Neodgovarajući put primjene lijeka</p> <p>Alergijska reakcija</p> <p>Prebrzi porast/smanjenje doze</p>
<p><b>6. Previsoka doza</b></p> <p>(SIGURNOST)</p>	<p>Previsoka doza</p> <p>Potrebno dodatno praćenje</p> <p>Prečesta primjena lijeka</p> <p>Predugo trajanje primjene lijeka</p> <p>Interakcija (lijeak - lijeak; lijeak - bolest; lijeak - hrana)</p>
<p><b>7. Nedherencija</b></p> <p>(SURADLJIVOST)</p>	<p>Lijek nije dostupan</p> <p>Pacijent si ne može priuštiti lijek</p> <p>Pacijent zaboravlja</p> <p>Pacijent ne može progutati/primijeniti lijek</p> <p>Pacijent ne razumije upute</p> <p>Pacijent svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan</p>

### 1.3. Učestalost terapijskih problema u populaciji

Osim kategorizacije terapijskih problema, Cipolle i suradnici su objavili istraživanje provedeno u periodu od travnja 2006. do rujna 2010. godine. Uključili su 22 694 pacijenta korisnika usluge *Medication management services* (MMS) te identificirali ukupno 88 556 terapijskih problema. 85 % pacijenata imalo je jedan ili više terapijskih problema, a prosječno su identificirali četiri terapijska problema po pacijentu. Više od deset terapijskih problema imalo je čak 10 %, odnosno oko 2 000 pacijenata. Cipolle i sur. navode *Potrebu za uvođenjem dodatne terapije* kao najučestaliji terapijski problem (34 %), pri čemu je potreba za cijepljenjem protiv gripe bila najučestaliji uzrok navedenog terapijskog problema. Rezultat je odgovarao prethodno provedenom kanadskom istraživanju koje je također ustanovilo da je najučestaliji uzrok terapijskih problema potreba za cijepljenjem kako bi se prevenirala gripa (Kassam i sur., 2001).

Drugi terapijski problem po učestalosti bio je *Preniska doza* (23 %), odnosno svaki pacijent je, u prosjeku, koristio jedan lijek koji nije bio u dovoljnoj dozi, a najzastupljeniji su bili antidiabetici (inzulin i metformin). *Neadherencija* je bila problem kod 14 % pacijenata, najčešće povezana uz simvastatin i metformin. *Nuspojava lijeka* javila se kod 11 % pacijenata (najviše slučajeva vezano uz kvetiapin), a nemogućnost postizanja terapijskog cilja javila se i kod 8 % pacijenata koji su koristili *Neučinkovit lijek* (kalcij uz vitamin D i acetilsalicilna kiselina). Kategorije s najmanjom učestalosti bile su *Nepotrebna terapija* (5 %) i *Previsoka doza* (5 %). Desetina pacijenata koji su uzimali nepotrebnu terapiju imali su više od 15 lijekova u terapiji, a najpropisivaniji nepotreban lijek bio je omeprazol, a zatim acetilsalicilna kiselina. Previsoka doza, jednako kao i preniska doza, bila je najučestalija kod inzulina i metformina (Cipolle i sur., 2012). Slični rezultati dobiveni su u studiji provedenoj od 2012. do 2015. u Minnesoti, sa zamjenom redoslijeda druge i treće kategorije terapijskih problema. Uključila je 728 pacijenata prosječne dobi 53,6 godina. Medijan komorbiditeta iznosio je pet, a broja propisanih lijekova 11. Najučestalija je bila *Potreba za uvođenjem dodatne terapije* (41,6 %), zatim *Nedherencija* (9.9 %) te *Preniska doza* (9,4 %) (MacDonald i sur., 2018). Najučestaliji terapijski problem *Potreba za uvođenjem dodatne terapije* pokazao se i u studiji provedenoj u razdoblju od 2014. do 2016. godine. Bilo je uključeno 190 pacijenata prosječne dobi 56 godina (Pepe GM i sur, 2018).

U ožujku 2018. objavljeno je istraživanje provedeno u Sjedinjenim Američkim Državama, s poražavajućim rezultatima o količini potrošnje u zdravstvu na troškove morbiditeta i mortaliteta koji su rezultat neoptimiziranih terapija, uključujući i neadherenciju pacijenta. Godišnja potrošnja zbog neučinkovite terapije u 2016. godini iznosila je 528,4 milijuna dolara, odnosno 16 % ukupnih zdravstvenih troškova (Watanabe i sur., 2018).

Istraživanja provedena diljem svijeta ukazuju na jednak problem.

U Brazilu su analizirane terapijske intervencije kliničkih farmaceutičara kod hospitaliziranih bolesnika: neispravna doza lijeka činila je 46,73 % terapijskih problema, a nepotrebna terapija 19,98 % (Reis WC i sur., 2013). Jednak rezultat objavljen je i za hospitalizirane onkološke pacijente kod kojih se neispravno doziranje javilo u 32,1 %, a u 13,3 % slučajeva propisana doza bila je prekoračena za 50% (Aquiar i sur., 2018). Studija koja je koristila klasifikaciju Cipolle i suradnika dala je drugačije rezultate. U studije je bilo uključeno 92 pacijenata prosječne dobi 63 godine. Najčešći komorbiditeti bili su arterijska hipertenzija (29,5 %), šećerna bolest tipa 2 (22 %) i dislipidemija (19,4 %). Medijan propisanih lijekova iznosio je šest, a terapijskih problema 3,5 po pacijentu. Terapijski problemi prema učestalosti bili su *Nuspojava lijeka* (31 %), *Preniska doza* (18 %), *Nepotrebna terapija* (15,5 %), *Neadherencija* (13,3 %), *Visoka doza* (12 %), *Neučinkovit lijek* (5,1 %) i *Potreba za uvođenjem dodatne terapije* (5,1 %) (Mendonca i sur., 2016). Kategorija na posljednjem mjestu, u studiji Cipolle i suradnika (2012) je bila najučestalija. To se može prepisati manjem uzorku pacijenata od kojih gotovo trećina boluje od kardiovaskularnih bolesti, dok su Cipolle i suradnici obuhvatili velik broj pacijenata koji su reprezentativni za opću populaciju. Lijekovi koji su najučestaliji uzroci terapijskih problema bili su simvastatin, metformin, hidroklorotiazid, kaptopril te acetilsalicilna kiselina (Mendonca i sur., 2016). Simvastatin, metformin i acetilsalicilna kiselina podudaraju se s američkim, prethodno opisanim, istraživanjima.

U kolovozu 2018. objavljeno je Švedsko istraživanje o korištenju neprikladnih lijekova kod osoba starije životne dobi, s naglaskom korištenja klasifikacije terapijskih problema prema Cipolle i suradnicima iz 2012. godine. Ukupno su uključili 1720 pacijenata prosječne životne dobi 87,5 godina. Medijan korištenja lijekova iznosio je 11,3 s rasponom od jedan do 35. Čak je 61 % pacijenata koristilo više od deset lijekova što je šest puta veći postotak nego u ranije opisanoj studiji Cipolle i sur. Bar jedan terapijski problem imalo je 84 % pacijenata, srednja

vrijednost po pacijentu iznosila je 2,2. Najzastupljenije kategorije bile su *Nepotrebna terapija* s udjelom od 39 %, *Previsoka doza* sa udjelom od 21 % i *Neučinkovit lijek* s udjelom od 20 % (Lenander i sur, 2018). Nepodudarnost ove studije s prethodnima može se pripisati starosti pacijenata. Neadekvatno liječenje starijih bolesnika često proizlazi iz nepoštovanja posebnosti promjena organizma i posebnosti djelovanja lijeka na organizam starije osobe (Francetić i sur., 2015). Lijekovi koji su prouzročili najveći broj terapijskih problema bili su acetilsalicilna kiselina, folna kiselina, citalopram i simvastatin. Autori naglašavaju da je gotovo 23 % pacijenata istovremeno koristilo više od tri psihotropna lijeka, a neprikladni lijekovi u starijoj životnoj dobi iznosili 12 % ukupnih terapijskih problema (Lenander i sur, 2018). Rezultati se podudaraju sa španjolskom studijom u kojoj je 23,5 % terapijskih problema dugotrajna upotreba psihotropnih lijekova, u 13,1 % problema su bili uključeni statini, a 8,2 % inhibitori protonske pumpe bez indikacije. Učestalost terapijskih problema povezan je u 41 % s učinkovitosti, 34 % s indikacijom i 25 % sa sigurnosti lijeka (Guerro-Prado i sur., 2018).

Zemlje s visokim udjelom starije populacije, uključujući i Hrvatsku, pojačano prate korištenje potencijalno neprikladnih lijekova i pojavu nuspojava kod starijih bolesnika. Hrvatska studija objavljena 2014. pratila je pojavu nuspojava kod pacijenata, mjesec dana nakon otpusta iz bolnice. Utvrđeno je da 30,1 % pacijenata ima neželjenu reakciju na propisani lijek. Najučestalije je bilo krvarenje kao nuspojava varfarina, zatim hipoglikemija izazvana inzulinom i sulfonilurejama te bol u epigastriju povezana s kalijevim solima (Marušić S. i sur, 2014).

Sličnu studiju proveli su Parekh i suradnici u Velikoj Britaniji pri čemu su pratili pojavu neželjenih učinaka lijekova na zdravlje pacijenata starije životne dobi nakon hospitalizacije. Rezultat je bio nešto veći nego u Hrvatskoj studiji, odnosno neželjeni ishodi terapije zabilježeni su kod 37 % pacijenata, što se može pripisati uključivanju potencijalnih nuspojava kod pacijenata koji se nisu pridržavali liječničkih uputa dok Hrvatska studija nije pratila suradljivost pacijenata. Više od polovice neželjenih reakcija (52 %) autori smatraju preventabilnima. Prema NHS (National Health Service) zbog navedenog nastaje trošak od 396 milijuna funti, od čega 93 % čine troškovi ponovne hospitalizacije. (Parekh i sur., 2018). Ponovna hospitalizacija zbog neželjenog učinka lijeka, može se prevenirati u 5 % do 87 % slučajeva (Morabet i sur., 2018).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Starenjem stanovništva i sve većim porastom broja kroničnih bolesnika kontinuirano raste i broj propisanih lijekova. Podaci HALMED-ova Izvješća o nuspojavama za 2017. godinu ukazuju na problem politerapije (istodobnog korištenja većeg broja lijekova) koji raste s dobi bolesnika te postaje izraženiji u starijih bolesnika ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Korištenje većeg broja lijekova nosi sa sobom veći rizik od pojave terapijskih problema koji mogu narušiti željene terapijske ishode te stvaraju značajan trošak za zdravstveni sustav. S obzirom na to da je politerapija neophodna i korisna kod bolesnika koji imaju više prisutnih komorbiditeta, provedba takve farmakoterapije predstavlja veliki izazov, kako za liječnike tako i za ljekarnike. Ljekarnik, u procesu pružanja ljekarničke skrbi, procjenjuje potrebu za terapijom i utvrđuje terapijske probleme. Pravodobnim prepoznavanjem postojećih i potencijalnih terapijskih problema sprječavaju se neželjene posljedice i poboljšavaju ishodi liječenja. Zbog svega navedenog važno je razvijati vještinu prepoznavanja terapijskih problema još za vrijeme studija kako bi osigurali razvoj kompetentnih stručnjaka koji će osigurati sigurnu i učinkovitu farmakoterapiju na dobrobit bolesnika.

Stoga je cilj ovog rada bio analizirati terapijske probleme prikupljene tijekom stručnog osposobljavanja studenata pete godine Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

### 3. MATERIJALI I METODE

Podaci uključeni u izradu ovog diplomskog rada su prikupljeni u razdoblju od siječnja 2016. do ožujka 2018. od strane studenata (u daljnjem tekstu ispitanici) tijekom Stručnog osposobljavanja za ljekarnike (SO) kojeg su provodili u bolničkim ustanovama. Ispitanici su podatke prikupili u obrasce O5 za obradu hospitaliziranog bolesnika (Prilog 1.) koji su preuzeti s mrežne stranice <https://moodle.srce.hr/eportfolio/>. Ispitanici su prikupili podatke u razgovoru s bolesnicima (po potrebi s članom obitelji ili skrbnikom) te uvidom u medicinsku dokumentaciju bolničkog informacijskog sustava (BIS).

Uključene ustanove jesu bolničke ljekarne KB Dubrava, OB Koprivnica, OB Karlovac, ŽB Čakovec, KBC Rijeka i Klinika za psihijatriju Vrapče.

Za potrebe analize izdvojeni su osnovni podatci o bolesniku (dob, spol, visina i masa), trenutna pritužba i relevantna povijest bolesti, procjena adherencije, propisani lijekovi prije prijema u bolnicu i tijekom hospitalizacije, laboratorijske pretrage te identificirani terapijski problemi od strane studenata.

Komorbiditeti su klasificirani prema MKB-10, a lijekovi propisani tijekom hospitalizacije prema ATK (Anatomsko Terapijsko Kemijskoj) klasifikaciji. Kod 10 ispitanika su u obradu podataka uključeni i lijekovi propisani prije prijema u bolnicu jer je bilo ustanovljeno da su ih bolesnici nastavili koristiti tijekom hospitalizacije (šest ispitanika su, nakon kontaktiranja od strane istraživača, potvrdili da su bolesnici koristili navedene lijekove i tijekom hospitalizacije, četiri ispitanika su u obrascu O5 napomenuli uzimanje svih lijekova).

Alat za klasifikaciju terapijskih problema preuzet je od Cipolle i suradnika (Tablica 1.).

Indikacije, kontraindikacije i doziranje lijekova provjereni su uvidom u sažetke opisa svojstava lijeka (engl. summary of product characteristics, SPC) dostupnih u HALMED-ovoj bazi lijekova (<http://www.halmed.hr>).

Interakcije između lijekova su određene pomoću Lexicomp Online ([www.online.lexi.com](http://www.online.lexi.com)). U obzir su uzete interakcije najveće kliničke značajnosti, odnosno kategorije D (nužna intervencija u propisanu terapiju) i X (kontraindicirana primjena određene kombinacije lijekova). U slučajevima kada je iz obrasca ispitanika jasno vidljivo da su poduzete mjere kako se

potencijalna interakcija ne bi manifestirala, navedene interakcije nisu uzete uz obzir prilikom određivanja terapijskih problema (Tablica 10). Također, interakcije koje su dovodile do jednakog neželjenog učinka, kod jednog pacijenta, zabilježene su kao jedan terapijski problem u Tablici 10. (detaljnije u Prilogu 3., Prilogu 4. i Prilogu 5.). Urapidil, antihipertenziv koji se nalazi u terapiji šest bolesnika, ne nalazi se u bazi „Lexicomp Online“ jer nije registriran u SAD-u te nije bio uključen u analizu lijek - lijek interakcija.

Bubrežna funkcija procijenjena je izračunom brzine glomerularne filtracije (CDK-EPI jednadžba) pomoću alata Baze lijekova (<https://medately.co/hr/>). Kod dva ispitanika preuzet je podatak o stupnju bubrežnog zatajenja s obrasca obzirom da nisu bili dostupni svi podatci za izračun navedenom jednadžbom.

Indeks tjelesne mase izračunat je alatom Baze lijekova (<https://medately.co/hr/>) i kategoriziran prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (<http://www.euro.who.int/en/>).

Nakon identifikacije terapijskih problema pomoću navedenih parametara, određena je podudarnost utvrđenih problema s identifikacijom terapijskih problema od strane studenata, izražena postotnom vrijednošću.

Podaci su obrađeni u programu Microsoft Excel 2010.



## 4. REZULTATI

### 4.1. Ispitanici

Ispitivanje je uključilo 72 ispitanika (studenta) koji su prikupili podatke od 75 bolesnika tijekom dijela Stručnog osposobljavanja koje su obavljali u bolnici. Većina ispitanika je odrađivala Stručno osposobljavanje za ljekarnike u bolničkoj ljekarni Kliničke bolnice Dubrava (n=67, 89,3 %), dok su ostale ustanove uključivale Opću bolnicu Koprivnica, Opću bolnicu Karlovac, Županijsku bolnica Čakovec, Klinički bolnički centar Rijeka i Kliniku za psihijatriju Vrapče (ukupno: n=8; 10,7 %). Najveći broj ispitanika je podatke prikupio 2017. godine (n=40; 55,6 %), zatim 2016. godine (n=21; 29,2 %) te naposljetku 2018. godine (n=11; 15,2 %). Detaljniji prikaz ispitanika po turnusima prikazan je u Tablici 2.

Tablica 2. Prikaz ispitanika (studenata) po turnusima

Godina	Početak turnusa	Broj ispitanika	Broj bolesnika	Ustanova
2016	siječanj	11	13	KB Dubrava
		1	1	OB Koprivnica
	svibanj	4	5	KB Dubrava
	rujan	5	5	KB Dubrava
2017	veljača	14	14	KB Dubrava
		2	2	OB Karlovac
		1	1	ŽB Čakovec
	ožujak	11	11	KB Dubrava
	svibanj	3	3	KB Dubrava
	studeni	2	2	KB Dubrava
		1	1	ŽB Čakovec
	listopad	6	6	KB Dubrava

<b>2018</b>	veljača	7	7	KB Dubrava
		1	1	OB Koprivnica
		1	1	KBC Rijeka
	ožujak	1	1	KB Dubrava
		1	1	Klinika za psihijatriju Vrapče

#### 4.2. Opće karakteristike bolesnika

Ispitivanje je uključilo 75 bolesnika pri čemu su više od polovice činili muškarci (n=45; 60 %). Jedan bolesnik nije imao navedenu životnu dob, dok je medijan životne dobi preostalih bolesnika iznosio 65,5 godina, a raspon od 41 do 88 godina. Medijan komorbiditeta iznosio je 6 te raspon od 2 do 14. Više od polovice (n=39; 52 %) imalo je broj komorbiditeta u rasponu od 5 do 9. Medijan propisanih lijekova iznosio je 10, a raspon od 3 do 20. Najveći broj bolesnika (n=37, 49,3 %) imao je od 9 do 12 lijekova u terapiji. Svaki bolesnik je imao barem jedan terapijski problem. Ukupno je identificirano 436 terapijskih problema, a najveći broj bolesnika (n=15; 20 %) imao je četiri terapijska problema. Po deset pacijenata (13,3 %) imalo je dva i pet problema u terapiji. Detaljan prikaz općih karakteristika bolesnika nalazi se u Tablici 3.

Tablica 3. Opće karakteristike bolesnika

<b>Broj (postotak) bolesnika</b>		
<b>Spol</b>	muškarci	45 (60)
	žene	30 (40)
<b>Životna dob</b>	40-49	3 (4)
	50-59	13 (17,3)

	60-69	33 (44)
	70-79	20 (26,7)
	80+	5 (6,7)
	nije navedeno	1 (1,3)
<b>Broj komorbiditeta</b>	1-4	24 (32)
	5-8	39 (52)
	9-12	11 (14,7)
	13-14	1 (1,3)
<b>Broj lijekova</b>	1-4	1 (1,3)
	5-8	20 (26,7)
	9-12	37 (49,3)
	13-16	15 (20,0)
	17-20	2 (2,7)
<b>Broj terapijskih problema</b>	1-3	20 (26,7)
	4-6	28 (37,3)
	7-9	21 (28)
	10-14	6 (8)

U Tablici 4. prikazana je raspodjela komorbiditeta prema MKB-10 klasifikaciji. Najveći broj komorbiditeta pripadao je skupini bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava (n=204; 45,4 %). Unutar navedene skupine najučestaliji evidentirani komorbiditet su esencijalna (primarna) hipertenzija (n=59), kronična ishemična bolest srca (n=26) i fibrilacija atrijsa (n=18). Na drugom mjestu po zastupljenosti su bile endokrine, nutritivne i metaboličke bolesti (n=73; 16,3 %) unutar kojih su najučestaliji komorbiditeti bili dijabetes melitus neovisan o inzulinu (tj. šećerna bolest tipa 2; n=32) i poremećaji metabolizma lipoproteina (n=28).

Tablica 4. Raspodjela komorbiditeta prema MKB-10

MKB		broj komorbiditeta (n=449)
<b>A00-B99</b>	Određene infektivske i parazitske bolesti	1
<b>C00-C48</b>	Neoplazme	2
<b>D50-D89</b>	Bolesti krvotvornih organa i određeni poremećaji imunološkog sustava	7
<b>E00-E90</b>	Endokrine, nutritivske i metaboličke bolesti	73
<b>F00-F99</b>	Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja	18
<b>G00-G99</b>	Bolesti živčanog sustava	8
<b>H00-H59</b>	Bolesti oka i adneksa	7
<b>I00-I99</b>	Bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava	204
<b>J00-J99</b>	Bolesti dišnog (respiracijskog) sustava	19
<b>K00-K93</b>	Bolesti probavnog sustava	25
<b>L00-L99</b>	Bolesti kože i potkožnog tkiva	2
<b>M00-M99</b>	Bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	13
<b>N00-N99</b>	Bolesti genitalno-urinarnog sustava	22
<b>Q00-Q99</b>	Prirođene malformacije, deformacije i kromosomske abnormalnosti	2
<b>R00-R99</b>	Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje	13
<b>S00-T98</b>	Ozljeđe, trovanja i određene druge posljedice s vanjskim uzrokom	3
<b>V01-Y98</b>	Vanjski uzroci pobola i smrtnosti	1
<b>Z00-Z99</b>	Čimbenici s utjecajem na zdravstveni status i kontakt s zdravstvenim ustanovama	29

Najpropisivanija skupina lijekova prema ATK klasifikaciji bila je skupina C, odnosno lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje (n=298; 38 %), nakon koje su uslijedili lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari (n=153; 19,5 %) te lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe (n=111; 14,2 %). Raspodjela lijekova prema ATK klasifikaciji prikazana je u Tablici 5.

Tablica 5. Učestalost lijekova prema ATK skupinama

	<b>ATK skupina</b>	<b>broj lijekova (n=784)</b>
<b>A</b>	Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	153
<b>B</b>	Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	111
<b>C</b>	Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	298
<b>D</b>	Lijekovi s djelovanjem na kožu	2
<b>G</b>	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav na mokraćni sustav i spolni hormoni	12
<b>H</b>	Lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem (izuzev spolnih hormona)	14
<b>J</b>	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (izuzev infekcija uzrokovanih parazitima)	30
<b>L</b>	Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	7
<b>M</b>	Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	28
<b>N</b>	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	88
<b>R</b>	Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa	25
<b>S</b>	Lijekovi s djelovanjem na osjetila	8
<b>V</b>	Različito	8

Budući da je skupina C prema ATK klasifikaciji najučestalije propisivana skupina lijekova, u Tablici 6. prikazana je podjela terapijskih podskupina propisanih lijekova unutar navedene skupine. Unutar navedene skupine gotovo je podjednak broj propisanih pripravaka koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav (n=55), diuretika (n=54), lijekova koji umanjuju razinu masnoća u krvi (n=52) i blokatora betaadrenergičkih receptora (n=49).

Tablica 6. Učestalost lijekova ATK oznake C

	<b>ATK</b>	<b>broj lijekova (n=299)</b>
<b>C01</b>	Pripravci s učinkom na srce	29
<b>C02</b>	Lijekovi s djelovanjem na povišeni krvni tlak	28
<b>C03</b>	Diuretici	54
<b>C04</b>	Periferni vazodilatatori	1
<b>C07</b>	Blokatori betaadrenergičkih receptora	49
<b>C08</b>	Inhibitori kalcija	30
<b>C09</b>	Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav	55
<b>C10</b>	Lijekovi koji umanjuju razinu masnoća u krvi	52

Unatoč tome što je skupina C najpropisivanija skupina lijekova, najpropisivaniji lijek bio je pantoprazol iz skupine A. Propisan je čak 50 puta, odnosno prisutan u terapiji 66,7 % bolesnika. Tablica 7. prikazuje sedam najpropisivanijih lijekova prema ATK klasifikaciji. Opravdanost propisivanja pantoprazola, inhibitora protonske pumpe, u terapiji više od polovice bolesnika bit će procijenjena u raspravi.

Tablica 7. Najpropisivaniji lijekovi prema ATK klasifikaciji

<b>ATK</b>	<b>Lijek</b>	<b>Broj (postotak) lijeakova n=784</b>
<b>A02BC02</b>	pantoprazol	50 (6,4)
<b>C03CA01</b>	furosemid	41 (5,2)
<b>B01AC06</b>	acetilsalicilna kiselina	40 (5,1)
<b>C07AB07</b>	bisoprolol	29 (3,7)
<b>C10AA05</b>	atorvastatin	26 (3,3)
<b>N05BA01</b>	diazepam	23 (2,9)
<b>A12BA30</b>	kalij-citrat	21 (2,7)

#### 4.3. Interakcije lijekova

U obzir su uzete interakcije najveće kliničke značajnosti, odnosno kategorije D i X, određene pomoću „Lexicomp Online“ ([www.online.lexi.com](http://www.online.lexi.com)). Ukupno je utvrđeno 142 interakcije od kojih 11,3 % čine interakcija kategorije X (n=16) prisutne kod ukupno 14 pacijenata, a 88,7 % interakcije kategorije D (n=126) kod ukupno 51 pacijenta. Više od polovice pacijenata, točnije 69,3 % imalo je prisutnu barem jednu lijek – lijek interakciju u terapiji tijekom hospitalizacije. Lijek koji je izazvao najveći broj interakcija, ukupno 23 interakcije, je amiodaron. Najučestaliji lijekovi koji su sudjelovali u interakcijama D kategorije i X kategorije prikazani su u Tablici 8.

Tablica 8. Najučestaliji lijekovi koji su sudjelovali u lijek – lijek interakcijama

	Lijek	Broj (postotak) interakcija
<b>KATEGORIJA X</b>	Amiodaron	5 (31,25)
	Karvedilol	3 (18,75)
	Ipratropij	2 (12,5)
	Ostalo	6 (37,5)
<b>KATEDORIJA D</b>	Amiodaron	18 (14,2)
	Zolpidem	13 (10,2)
	Varfarin (isključene 3 interakcije sa amiodaronom)	12 (9,5)
	Tramadol (isključene 2 interakcije sa zolpidemom)	9 (7,1)
	Moksonidin	8 (6,3)
	Ketoprofen (isključene 3 interakcije sa varfarinom)	8 (6,3)
	Ostalo	59 (46,4)

Interakcije kategorije X prikazane su u Tablici 9. od kojih su ispitanici su prepoznali 68,8 % (n=11). Najveći broj interakcija bio je izazvan upotrebom amiodarona (n=5; 31,3 %) i neselektivnog beta blokatora karvedilola (n=3; 18,8 %).

Tablica 9. Interakcije lijekova kategorije X

Lijek 1	Lijek 2	Broj interakcija
<b>amiodaron</b>	ciprofloksacin	4
	sulpirid	1
<b>karvedilol</b>	vilanterol/formoterol/salbutamol	3



<b>ipratropij</b>	tiotropij	2
<b>nifedipin</b>	rifampicin	1
<b>trimetazidin</b>	metoklopramid	1
<b>ciklosporin</b>	simvastatin	1
<b>doksazosin</b>	tamsulozin	1
<b>biperiden</b>	aklinidij	1
<b>kvetiapin</b>	escitalopram	1
<b>UKUPNO</b>		16

Interakcije kategorije D prikazane su u prilogu obzirom na njihov obim (Prilog 2). Ukupno je identificirano 126 interakcija kategorije D, od kojih su ispitanici prepoznali 48,4 % (n=61). Zabilježeno praćenje pacijenta iz kojeg je jasno da pojedine interakcije nisu bile uzrok terapijskog problema (što je opisano u metodama istraživanja) bilo je prisutno kod 20 interakcija. Nisu uključene interakcije koje povećavaju učinak varfarina ukoliko je praćen INR, interakcije kalijevih soli i diuretika koji dovode povećane razine kalija u serumu ukoliko je razina kalija praćena, interakcija između amiodarona i simvastatina obzirom je doza amiodarona bila ograničena na 20 mg prema sažetku opisa svojstava lijeka te interakcije koje pojačavaju učinak antidijabetika ukoliko je praćena razina glukoze u krvi (koja je u svim slučajevima bila povišena). Četiri interakcije između pantoprazola i klopidozola označene zvjezdicom (\*) u Prilogu 2. nisu uključene u terapijske probleme obzirom da se prema novijim spoznajama ova interakcija ne smatra klinički značajnom. Istraživanja ukazuju da određeni inhibitori protonske pumpe mogu negativno djelovati na antitrombotno djelovanje klopidozola, ali pantoprazol predstavlja najslabiji inhibitor CYP2C19 te je malo vjerojatno da će postojati interakcija s klopidozolom (Barbič-Žagar i sur., 2009). Također novije istraživanje je pokazalo da zdravi dobrovoljci imaju jednak odgovor na klopidozol te na kombinaciju klopidozola i pantoprazola (Przespolewski i sur., 2018).

#### 4.4. Identificirani terapijski problemi i podudarnost s identifikacijom od strane ispitanika

Ukupno je identificirano 436 terapijskih problema od kojih su ispitanici prepoznali 47,2 %, odnosno 206 terapijskih problema. Svaki bolesnik je imao barem jedan problem vezan uz terapiju, dok je kod ispitanika 96 % bolesnika imalo barem jedan terapijski problem. U prosjeku su bila prisutna  $5,8 \pm 2,9$  terapijska problema po bolesniku. Ispitanici su identificirali  $2,7 \pm 1,4$  terapijska problema po bolesniku, ali treba imati na umu da su uzeti u obzir samo terapijski problemi koji se podudaraju sa terapijskim problemima istraživanja.

Učestalost terapijskih problema po kategorijama odgovara učestalosti identifikacije od strane ispitanika. Najučestaliji je bio problem sigurnosti lijeka (n=191, 43,8 %; ispitanici n=89; 43,2 %). Slijede problemi vezani uz indikaciju, bilo da je prisutna nepotrebna terapija ili da postoji potreba za uvođenjem dodatne terapije (n=124; 28,4 %; ispitanici n=52; 25,2 %). Problem učinkovitosti terapije činio je 20,9 % terapijskih problema (n=91; ispitanici n=35; 17 %). Problem neadherencije zabilježen je kod 30 bolesnika (6,9 %; ispitanici 14,6 %) što se temelji isključivo na procjeni ispitanika. Ispitanici su više od polovice bolesnika procijenili adherentnima (n=41, 54,7 %), 34,7 % djelomično adherentnima (n=26) te 5,3 % neadherentnima (n=4). Četiri ispitanika nisu navela procjenu adherencije bolesnika (5,3 %).

U Tablici 10. prikazani su terapijski problemi i njihovi uzroci te podudarnost sa identifikacijom od strane ispitanika. Detaljan prikaz primjera koji su uzrokovali terapijske probleme nalazi se u prilogu (Prilozi 3.-5.).

Najčešći uzroci terapijskih problema bili su propisivanje pantoprazola i benzodiazepina bez jasne medicinske indikacije (n=29), previsoka doza lijeka obzirom na oslabljenu bubrežnu funkciju (n=16) i prolongacija QT intervala kao posljedica interakcije lijekova (n=15).

Tablica 10. Učestalost terapijskih problema i njihovih uzroka te podudarnost od strane studenata

<b>Terapijski problemi i njihovi uzroci</b>	<b>Broj (postotak) n=436</b>	<b>Broj (postotak; studenti) n=206</b>
<b>INDIKACIJA</b>	<b>124 (28,4)</b>	<b>52 (25,2)</b>
<b>Nepotrebna terapija</b>	<b>58 (13,3)</b>	<b>22 (10,7)</b>
Nema medicinske indikacije	40 (9,2)	7 (3,4)
Duplikacija terapije	17 (3,9)	14 (6,8)
Liječenje nuspojava koje se mogu izbjeći	1 (0,2)	1 (0,5)
<b>Potreba za uvođenjem dodatne terapije</b>	<b>66 (15,1)</b>	<b>30 (14,5)</b>
Neliječeno stanje	25 (5,7)	15 (7,3)
Potreba za sinergističkim djelovanjem	19 (4,4)	8 (3,8)
Potreba za prevencijom	22 (5,1)	7 (3,4)
<b>UČINKOVITOST</b>	<b>91 (20,9)</b>	<b>35 (17)</b>
<b>Neučinkovit lijek</b>	<b>14 (3,2)</b>	<b>4 (2)</b>
Neprikladan oblik lijeka	3 (0,7)	0 (0)
Prisutna kontraindikacija	5 (1,15)	2 (1)
Pacijentovo stanje ne reagira na lijek	1 (0,2)	1 (0,5)
Dostupan je učinkovitiji lijek	5 (1,15)	1 (0,5)
<b>Preniska doza</b>	<b>77 (17,7)</b>	<b>31 (15)</b>
Neučinkovita doza (preniska)	34 (7,8)	13 (6,3)
Potrebno dodatno praćenje	21 (4,8)	7 (3,4)
Prerijetka učestalost primjene lijeka	7 (1,6)	2 (1)
Interakcija	15 (3,5)	9 (4,3)
<b>SIGURNOST</b>	<b>191 (43,8)</b>	<b>89 (43,2)</b>
<b>Nuspojava lijeka</b>	<b>110 (25,2)</b>	<b>46 (22,3)</b>
Neželjeni učinak nezvan za dozu	2 (0,4)	0 (0)
Lijek nije siguran obzirom na pacijentove rizične čimbenike	36 (8,3)	13 (6,3)

Interakcija koja nije ovisna o dozi	72 (16,5)	33 (16)
<b>Previsoka doza</b>	<b>81 (18,6)</b>	<b>43 (20,9)</b>
Previsoka doza	27 (6,2)	14 (6,8)
Potrebno dodatno praćenje	4 (0,9)	2 (1)
Prečesta primjena lijeka	20 (4,6)	15 (7,3)
Predugo trajanje primjene lijeka	17 (3,9)	3 (1,5)
Interakcija	13 (3)	9 (4,3)
<b>NEADHERENCIJA</b>	<b>30 (6,9)</b>	<b>30 (14,6)</b>

Obzirom da je većina bolesnika (n=61; 81,3 %) imala dostupne parametre za izračun indeksa tjelesne mase putem alata za izračun BMI (<https://mediately.co/hr>), prepoznat je problem povećane tjelesne mase kod 60 % bolesnika (n=45).

Tablica 11. Prikaz bolesnika prema indeksu tjelesne mase

<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) referentne vrijednosti</b>		<b>Broj (postotak) bolesnika, n=75</b>
<b>&lt;16</b>	teška pothranjenost	1 (1,3)
<b>16-16,99</b>	umjerena pothranjenost	1 (1,3)
<b>17-18,49</b>	normalna težina	14 (18,7)
<b>18,5-24,99</b>	prekomjerna težina	22 (29,3)
<b>25-29,99</b>	debljina I. stupnja	13 (17,3)
<b>30-34,99</b>	debljina II. stupnja	5 (6,7)
<b>35-39,99</b>	debljina III. stupnja	5 (6,7)
<b>nije navedeno</b>		14 (18,7)

## 5. RASPRAVA

### 5.1. Demografski i klinički podaci

Tijekom dijela Stručnog osposobljavanja za ljekarnike koje su provodili u bolnicama ispitanici (studenti) su prikupili i obradili 75 slučajeva bolesnika. Uključeni bolesnici su većinom bili starije životne dobi; 77,3 % (n=58) starije od 60 godina. Više od polovice, točnije 60 % (n=45) bolesnika, činile su osobe muškog spola. To ne odgovara Izvješću Državnog zavoda za statistiku Republike Hrvatske prema kojemu više od polovice stanovništva starije životne dobi čine žene (<https://www.dzs.hr>). Mogući razlog nepodudarnosti su specifičnosti oboljenja ispitivane skupine gdje 45 % (n=204) ukupnih komorbiditeta čine *bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava*. Incidencija kardiovaskularnih bolesti je niža u žena nego u muškaraca (<https://www.hzjz.hr>).

Više od polovice bolesnika (n=39; 52 %) imalo je broj komorbiditeta u rasponu od pet do osam, a svaki bolesnik imao je prosječno tri komorbiditeta iz skupine bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava. Najučestaliji komorbiditet bila je esencijalna (primarna) hipertenzija prisutna kod 86,7 % (n=59) bolesnika. Navedeno je u skladu s podacima Svjetske zdravstvene organizacije prema kojima je prevalencija esencijalne hipertenzije 2015. godine u Hrvatskoj iznosila 32,4 % (<http://www.who.int/>). Istraživanje provedeno u hrvatskim bolnicama potvrdilo je povezanost visokog krvnog tlaka i ishemijske bolesti srca (Vrazić i sur., 2012), a obzirom na prevalenciju esencijalne hipertenzije nije iznenađujuće da su upravo kardiovaskularne bolesti na prvome mjestu uzroka smrtnosti (45 %) u Hrvatskoj prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (<https://www.hzjz.hr>). Nakon hipertenzije, komorbiditeti prisutni kod većeg broja pacijenata bili su šećerna bolest tipa 2 prisutna kod 44,6 % bolesnika (n=32) i poremećaj metabolizma lipoproteina prisutan kod 37,3 % bolesnika (n=28). Učestalost komorbiditeta odgovara prethodnom istraživanju Mendonce i sur. (2016) te hrvatskoj studiji o neželjenim reakcijama na lijekove nakon hospitalizacije (Marušić i sur., 2014).

ESC/ESH smjernice (Williams i sur., 2018), navode stariju životnu dob, muški spol, povećanu tjelesnu masu i esencijalnu hipertenziju u anamnezi, kao važne čimbenike koji utječu na povećani kardiovaskularni rizik. Više od polovice bolesnika imali su sva četiri

rizična čimbenika povećane smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti. Prekomjerna tjelesna masa bila je prisutna kod 60 % bolesnika, od čega je 30,7 % bolesnika imalo BMI veći od 25, odnosno bilo je pretilo. Navedeni rezultati su u skladu s podacima iz 2014. godine koji navode da je u Hrvatskoj 67,5 % muškaraca i 48,4 % žena starijih od 18 godina imalo prekomjernu tjelesnu masu, od čega je 20,7 % muškaraca bilo pretilo (<https://ec.europa.eu/eurostat>). Povišena tjelesna masa povećava rizik nastanka brojnih kroničnih bolesti među kojim su kardiovaskularne bolesti (hipertenzija, ishemijska bolest srca, moždani udar), ali i šećerna bolest tipa 2 te pojedine vrste karcinoma ([www.who.int](http://www.who.int)). Dokazano je da se smrtnost od ishemijske bolesti srca povećava s tjelesnom masom, čak i ako ona iznosi samo 10 % više od preporučene (Willett i sur., 1995). Održavanje normalne tjelesne mase ključan je dio primarne prevencije hipertenzije (Uhernik i sur., 2012)

Sukladno učestalosti komorbiditeta, najpropisivanija skupina lijekova prema ATK klasifikaciji bila je skupina C - lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje (n=298; 38 %). Najpropisivaniji lijekovi unutar navedene skupine bili su lijekovi koji djeluju na renin-angotenzinski sustav (n=55), diuretici (n=54) i lijekovi koji umanjuju razinu masnoća u krvi (n=52). Na prvom mjestu prema učestalosti propisivanja bio je pantoprazol iz skupine lijekova s djelovanjem na probavni sustav (n=50; 6,4 %), zatim furosemid (n=41) te acetilsalicilna kiselina (n=40). Učestalost propisivanja lijekova ne odgovara Izvješću o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2016. godini (bolnička potrošnja, po DDD/1000 stanovnika/dan) prema kojoj se na prvom mjestu nalazi enoksaparin, slijede diazepam, furosemid i pantoprazol, a acetilsalicilna kiselina se nalazila na devetom mjestu (<http://halmed.hr/>). Nepodudarnost istraživanja i HALMED-ovog izvješća može se protumačiti malim uzorkom bolesnika koji je nedostatan za praćenje potrošnje lijekova. Također, u istraživanje su uključeni pretežito kardiovaskularni bolesnici starije životne dobi, dok HALMED-ovo izvješće obuhvaća cjelokupnu bolničku potrošnju lijekova u Republici Hrvatskoj. Ako usporedimo učestalost propisivanja lijekova s hrvatskim istraživanjem, koje je uključivalo bolesnike starije od 65 godina, rezultati se podudaraju (Marušić S., 2014)

## 5.2. Terapijski problemi

Ukupno je identificirano 436 terapijskih problema. Svi pacijenti imali su barem jedan problem u terapiji, a prosječna vrijednost iznosila je  $5,8 \pm 2,9$  po bolesniku što je znatno veća vrijednost od vrijednosti dobivenih u drugim studijama. U istraživanju Cipolle i sur. (2012) 85 % pacijenata je imalo barem jedan problem u terapiji, a prosječna vrijednost iznosila je četiri terapijska problema po pacijentu. U brazilskoj studiji je broj terapijskih problema iznosio 3,5 po pacijentu dok je u švedskoj studiji ta vrijednost bila najmanja, odnosno 2,2 terapijska problema po pacijentu.

Vrste terapijskog problema prema učestalosti bile su: *Nuspojava lijeka*, zatim *Previsoka doza*, *Preniska doza*, *Potreba za uvođenjem dodatne terapije*, *Nepotrebna terapija*, *Neučinkovit lijek* te *Neadherencija*. Istraživanje se ne podudara sa rezultatima dobivenim od Cipolle i sur. (2012) u kojima je *Potreba za uvođenjem terapije* na prvome mjestu, a *Previsoka doza* na posljednjem. Također, ne podudara se sa još dva američka i jednim kanadskim istraživanjem u kojima je *Potreba za uvođenjem terapije* na prvome mjestu (MacDonald i sur., 2018; Pepe i sur., 2018; Kassam i sur., 2018). Nepodudarnost rezultata može se pripisati karakteristikama bolesnika u ovom istraživanju: hospitalizirani pacijenti starije životne dobi s pretežito kardiovaskularnim oboljenjima. Istraživanje, po karakteristikama bolesnika najslbličnije ovome istraživanju, bilo je od Mendoce i suradnika (2016) koji također navode *Nuspojavu lijeka* kao najučestaliji problem.

Brazilska istraživanja koja su uključila hospitalizirane pacijente (Reis i sur., 2013) i hospitalizirane onkološke pacijente (Aquiar i sur. 2018) dala su slične rezultate: *Neispravna doza* lijeka činila je većinu terapijskih problema, što odgovara problemima *Previsoke doze* i *Preniske doze* na drugom i trećem mjestu u ovom istraživanju.

Lenander i sur. (2018) su utvrdili *Nepotrebnu terapiju* i *Previsoku dozu* lijeka kao najučestalije probleme kod starijih pacijenata koji, za razliku od naše studije, nisu bili hospitalizirani. Bez obzira na razlike u metodama istraživanja, podudara se *Previsoka doza* lijeka na drugom mjestu po učestalosti. *Nepotrebna terapija* na prvome mjestu može se pripisati činjenici da su Lenander i suradnici u svoje istraživanje uključili bezreceptne lijekove koji se često koristili bez jasne indikacije.



Iz svega navedenoga, vrste terapijskih problema se u velikoj mjeri podudaraju u istraživanjima koja su uključila hospitalizirane pacijente i pacijente starije životne dobi.

Ispitanici su identificirali manje od polovice ukupnih terapijskih problema, odnosno 47,2 %, ali je udio pojedinih kategorija terapijskih problema određenih od strane ispitanika odgovarao ovome istraživanju. Kategorije terapijskih problema prema učestalosti bile su: *Sigurnost*, slijedi *Indikacija*, *Učinkovitost* te *Neadherencija*.

### 5.2.1. Sigurnost

*Sigurnost* lijeka bila je zastupljena u 43,8 % (n=191) terapijskih problema. Od toga su *Nuspojave lijekova* (25,2 %) imale nešto veći udio od *Previsoke doze* (18,6 %). Ispitanici su prepoznali 46 % (n=89) utvrđenih terapijskih problema u ovoj kategoriji.

Veliki udio nuspojava u terapijskih problemima odgovara rezultatima prethodnih studija. Hrvatska studija o praćenju nuspojava lijekova nakon hospitalizacije utvrdila je da 30,1 % pacijenata ima neželjenu reakciju na propisani lijek (Marušić i sur., 2014), dok je britanska studija utvrdila da 37 % pacijenata starije životne dobi ima neželjene posljedice povezane s lijekovima propisanim prilikom otpusta iz bolnice (Parekh i sur., 2018).

Najveći broj nuspojava nastao je zbog interakcije među lijekovima. Interakcija koja nije ovisna o dozi činila je 72 terapijska problema što bi značilo da, u prosjeku, svaki pacijent ima bar jednu nuspojavu povezanu s interakcijom lijekova. Najučestalija interakcija bila je uzrokovana istodobnom primjenom lijekova koji produžuju QT interval (n=15), a uključivala je šest kontraindiciranih primjena kombinacije lijekova i devet kod kojih je potrebna intervencija u propisanu terapiju jer se istodobna primjena lijekova ne preporučuje. Korištenje lijekova koji produžuju QT interval povećava rizik od polimorfne ventrikularne tahikardije (torsade de pointes) i iznenadne smrti te je pacijente koji ih imaju u terapiji potrebno pratiti (Etchegoyen, 2017). Kontraindicirana primjena kombinacije lijekova zbog produženja QT-intervalu bila je kombinacija amiodarona i ciprofloksacina kod četiri pacijenta, amiodarona i sulpirida kod jednog pacijenta te kvetiapina i escitaloprama kod jednog pacijenta. Od navedenih šest interakcija ispitanici su prepoznali četiri interakcije (tri amiodarona i ciprofloksacina te jednu amiodarona i sulpirida). Istodobna kombinacija lijekova koja se ne preporučuje uključivala je amiodaron i indapamid kod tri pacijenta (prepoznatu od jednog

ispitanika), amiodaron i lacidipin kod dva pacijenta (prepoznatu od oba ispitanika), kombinaciju amiodarona, lacidipina i indapamida kod dva pacijenta (prepoznatu od oba ispitanika), amiodaron i salbutamol kod jednog pacijenta te sulpirid i salbutamol kod jednog pacijenta (nisu prepoznate od strane ispitanika). Ukoliko su lijekovi propisani nakon procjene da korist liječenja premašuje rizik, vrlo je važno voditi računa o mogućim poremećajima srčanog automatizma i provođenja, staviti bolesnika pod klinički nadzor te pratiti promjene u elektrokardiogramu. Od ukupno petnaest interakcija uključenih u produženje QT-intervala, ispitanici su prepoznali devet (60 %).

Druga po učestalosti nuspojava kao posljedica interakcija među lijekovima bila je depresija središnjeg živčanog sustava (n=12). Guerra-Prado i sur. (2018) utvrdili su dugotrajnu upotrebu psihotropnih lijekova kao uzrok 23,5 % terapijskih problema, a Lenander i sur. (2018) također naglašavaju problem istovremenog korištenja više od tri psihotropna lijeka kod 23 % pacijenata. Opservacijska studija o upotrebi benzodiazepina i „Z-lijekova“ kod hospitaliziranih bolesnika zabilježila je nekoliko slučajeva depresije središnjeg živčanog sustava, teške dispneje i padova koji su doveli do ozbiljnih ozljeda, a najčešće su bili povezani s lorazepamom i zolpidemom (Niedrig i sur., 2016). U ovome istraživanju kombinacija benzodiazepina i zolpidema bila je prisutna kod četiri pacijenata (sva četiri problema uvidjeli su i ispitanici), benzodiazepina i tramadola kod četiri pacijenta (ispitanici su prepoznali jedan) te zolpidema i tramadola kod jednog pacijenta (kojeg su utvrdili i ispitanici). Kombinacija tri lijeka koja djeluju depresivno na središnji živčani sustav bila su prisutna kod dva pacijenta (tramadol, benzodiazepin i moksonidin) što je jedan ispitanik prepoznao kao problem. Jedan pacijent imao je u terapiji čak pet depresora središnjeg živčanog sustava: zolpidem, oksikodon, alprazolam, loratadin i pregabalina, što je utvrdio i ispitanik. Od dvanaest terapijskih problema koji su uključivali kombinaciju lijekova čija se istodobna primjena ne preporučuje radi pojačane depresije središnjeg živčanog sustava, ispitanici su prepoznali osam (66,7 %).

Primjena lijeka koji nije siguran obzirom na pacijentove rizične čimbenike u najvećoj mjeri (n=36; 8,3 %) se odnosila na kontraindiciranu primjenu lijeka obzirom na bubrežnu funkciju (n=11), primjenu NSAIL obzirom na komorbiditete (n=10) i primjenu neprikladnih lijekova u starijoj životnoj dobi (n=8). Smanjenu bubrežnu funkciju je važno prepoznati na vrijeme kako bi se mogli izbjegavati nefrotoksični lijekovi i prilagoditi doza lijekova koji se izlučuju putem bubrega. Lijekovi koji su se primjenjivali unatoč kontraindiciranoj primjeni

kod smanjene bubrežne funkcije, a kao probleme su ih utvrdili i ispitanici, bili su lerkandipin, hidroklorotiazid, metformin, spironolakton, rosuvastatin, fenofibrat te kombinacija perindopрила i indapamida. Kontraindicirana primjena sulfametoksazola i trimetoprima kod jednog pacijenta te kombinacija fenofibrata i simvastatina kod tri pacijenta, ostala je nezapažena od strane ispitanika. Od ukupno jedanaest kontraindiciranih primjena lijeka obzirom na bubrežnu funkciju, ispitanici su utvrdili sedam (63,5 %). Kod primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) važno je obratiti pažnju na skupine bolesnika koji imaju povećan rizik nastanka nuspojava među kojima su bolesnici s hipertenzijom i/ili srčanim zatajivanjem u povijesti bolesti. Kod takvih pacijenata su zabilježeni zadržavanje tekućine, hipertenzija i nastanak edema. Oprez i praćenje bubrežne funkcije potrebno je kod bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem. Također jedan pacijent je u anamnezi imao gastritis i gastroduodenalni ulkus, dok su upravo gastrointestinalne nuspojave najčešće opažene u svezi s liječenjem NSAIL. Kod primjene NSAIL obzirom na pacijentove rizične čimbenike od strane ispitanika identificirano je 30 %, odnosno tri od deset utvrđenih terapijskih problema. Što se tiče primjene neprikladnih lijekova kod pacijenata starije životne dobi (stariji od 65 godina, prema SZO) ispitanici su identificirali samo 25 %, odnosno dva od osam terapijskih problema. U najvećoj mjeri terapijski problemi (n=4) su bili uzrokovani primjenom dugodjelujućih benzodiazepina koji, zbog povećane sedacije starijih bolesnika, povećavaju rizik od pada i loma kuka, psiholoških reakcija (koje mogu biti i paradoksalne, npr. agitacija, iritacija, halucinacije), smanjenja kognitivnih funkcija i depresije (Renom-Guiteras i sur., 2015).

Previsoka doza lijeka (n=27) je u najvećoj mjeri bila uočena kod oslabljene bubrežne funkcije, odnosno smanjenog izlučivanja lijeka. Od šesnaest pacijenata kojima je bilo potrebno smanjiti dozu lijeka zbog bubrežne insuficijencije, ispitanici su prepoznali devet (56,3 %). Najučestaliji lijekovi koji su bili uzrok navedenog problema jesu moksonidin kod tri pacijenta (ispitanici su identificirali kod sva tri pacijenta), enoksaparin kod tri pacijenta (ispitanici su identificirali kod jednog pacijenta) te vankomicin kod dva pacijenta (ispitanici su identificirali kao problem kod jednog pacijenta). Ispitanici nisu identificirali upotrebu previsoke doze pantoprazola u prevenciji ulkusa uz NSAIL kao terapijski problem, prisutnu kod dva pacijenta. Prema SPC-u preporučena dnevna doza pantoprazola kod prevencije gastrointestinalnih ulkusa uzrokovanih NSAIL u rizičnih bolesnika je jedna tableta od 20 mg dnevno.

Dvadeset terapijskih problema bilo je povezano s prečestom primjenom lijeka, od kojih su ispitanici prepoznali petnaest (75 %). Bisoprolol je kod četiri pacijenta korišten više od jedanput dnevno (što je prepoznato u tri slučaja od strane ispitanika) što nije u skladu sa SPC-om. Doziranje bisoprolola je jednom dnevno, njegovo poluvrijeme života iznosi 9-12 sati te je produženo kod starijih pacijenata, djelomično zbog oslabljene bubrežne funkcije (<https://www.drugs.com>). Također, amlodipin je korišten kod tri pacijenta više od jedanput dnevno što nije u skladu sa SPC-om i što su ispitanici identificirali kod sva tri pacijenta. Primjena amlodipina jednom dnevno klinički značajno smanjuje krvni tlak u razdoblju od 24 sata te je u slučaju primjene lijeka jednom dnevno poluvrijeme eliminacije iz plazme oko 35-50 sati (SPC; [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Preduga primjena lijeka (n=17) u najvećoj mjeri se odnosila na pantoprazol, što su ispitanici identificirali kod jednog od jedanaest pacijenata (9,1 %). Svim pacijentima nastavljeno je propisivanje pantoprazola tijekom hospitalizacije, a nepoznato je koliko su dugo uzimali navedeni lijek. Četiri pacijenta nisu imala u terapiji lijekove koji mogu izazvati gastrointestinalno krvarenje, dok je sedam pacijenata imalo nisku dozu acetilsalicilne kiseline u terapiji. Dugotrajna upotreba pantoprazola za prevenciju gastrodudonalnih ulkusa uzrokovanih NSAIL preporuča se samo kod rizičnih bolesnika što kod nijednog pacijenta nije jasno utvrđeno. Prema studiji provedenoj 2016. godine u svakodnevnom kliničkom radu nužno je evaluirati svakog pacijenta, odnosno procijeniti je li mu uistinu potrebna primjena inhibitora protonske pumpe i koliko dugo pacijent treba primati ovaj lijek (Mikolašević i sur., 2016).

Kod tri pacijenta doza simvastatina bila je previsoka zbog interakcije s amlodipinom obzirom da se oba lijeka metaboliziraju putem CYP3A4 te je prilikom istodobne upotrebe dokazano povećanje koncentracije simvastatina u plazmi bez dodatnog učinka na sniženje kolesterola (Nishio i sur., 2005). Studije su pokazale da kontinuirana upotreba simvastatina uz istovremeno uzimanje amlodipina, povećava rizik od miopatije (Wiwanitkit i sur., 2011) te je iz tog razloga u SPC-u ograničeno doziranje na 20 mg simvastatina ukoliko je u terapiji propisan i amlodipin. Sva tri ispitanika prepoznala su ovaj terapijski problem (100 %).

Također, dva ispitanika (100 %) su prepoznala terapijski problem previsoke doze ciklosporina zbog interakcije s karvedilolom. Karvedilol (ali ne i metoprolol !) utječe na povišenje serumske koncentracije ciklosporina te je potrebno prosječno smanjenje doze ciklosporina za 10 % i praćenje razine serumske koncentracije (Bader i sur., 2005).

Mehanizam interakcije pripisuje se povećanoj apsorpciji ciklosporina zbog toga što karvedilol inhibira transportni intestinalni P-glikoprotein (Amioka i sur., 2007).

Interakcije manje učestalosti, koje su dovele do previsoke doze lijeka, ispitanici su identificirali u 50 % slučajeva.

### 5.2.2. Indikacija

Problem *Indikacije lijeka* bio je zastupljen u 28,4 % (n=124) terapijskih problema, s gotovo podjednakim udjelima *Potrebe za uvođenjem dodatne terapije* (15,1 %) i *Nepotrebne terapije* (13,3 %). Ispitanici su prepoznali 41,9 % (n=52) utvrđenih terapijskih problema u ovoj kategoriji.

Najčešći lijekovi korišteni bez jasne medicinske indikacije (n=40) bili su pantoprazol (n=15) i benzodiazepini (n=14). U istraživanjima opisanim u uvodu, također je vidljiv problem korištenja inhibitora protonske pumpe bez indikacije. Guerro-Prado i sur. (2018) utvrdili su korištenje inhibitora protonske pumpe bez indikacije u 8,2 % terapijskih problema, dok je studija Cipolle i sur. (2012) utvrdila omeprazol kao jedan od najučestalijih nepotrebno korištenih lijekova. U ovom istraživanju se može potvrditi uvođenje u terapiju pantoprazola bez medicinske indikacije kod ukupno petnaest pacijenata, od čega kod pet pacijenata u potpunosti nejasan razlog propisivanja pantoprazola (od kojih su ispitanici uočili dva; 40 %). Kod preostalih deset pacijenata pretpostavka je da je pantoprazol propisan zbog istovremenog uvođenja acetilsalicilne kiseline u terapiju što, prema dosadašnjim saznanjima, nije opravdano te nijedan ispitanik nije navedeno smatrao uzrokom terapijskog problema. Studije koje su smatraju uvođenje inhibitora protonske pumpe uz niske doze acetilsalicilne kiseline opravdanim, provedene su na ispitanicima koji imaju povećan rizik nastanka peptičkog ulkusa, dugotrajno koriste klopidoogrel, steroide ili NSAIL (Hedberg i sur., 2013) te zaključuju da ih je važno propisivati samo kod znanstveno potvrđenih, indiciranih stanja (Mossner, 2016). Terapijski problem uvođenja benzodiazepina u terapiju bez medicinske indikacije prepoznalo je 13,3 % ispitanika, odnosno kod dva od petnaest pacijenata.

Duplikacija terapije bila je drugi po učestalosti uzrok terapijskog problema povezanog s indikacijom. Kod pet pacijenata bila su propisana dva blokatora kalcijevih kanala istovremeno, a ispitanici su identificirali ovaj problem kod četiri pacijenta (80 %). Kod četiri

pacijenata bila su propisana dva ili više benzodiazepina istovremeno te su svi identificirani od strane ispitanika (100 %).

Najčešći uzrok potrebe za uvođenjem dodatne terapije bilo je neliječeno stanje niskih vrijednosti HDL kolesterola utvrđeno kod šest pacijenata dok su ispitanici ovaj problem identificirali kod tri (50 %) pacijenta. Prema ESC/EAS smjernicama za liječenje dislipidemija niska razina HDL kolesterola je snažan, neovisan i obrnuti pokazatelj rizika preranog razvitka ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti ([www.kardio.hr](http://www.kardio.hr)). Iz tog razloga važno je pravovremeno utvrditi vrijednosti HDL kolesterola i liječiti snižene vrijednosti.

U terapiji angine pectoris devet pacijenata nije imalo propisane nitrata za prevenciju i olakšavanje simptoma napada, što su ispitanici identificirali u samo dva terapijska problema (22,2 %). Prema ESC smjernicama za liječenje angine pectoris pacijentu trebaju biti propisani nitrati za olakšavanje simptoma napada i profilaksu napada ukoliko pacijent prepoznaje situaciju u kojoj bi moglo doći do napada (2013 ESC guidelines).

Šest kardiovaskularnih pacijenata nije imalo statine u terapiji, radi primarne ili sekundarne prevencije kardiovaskularnih događaja. Dokazano je da korištenje statina smanjuje rizik od kardiovaskularnih događaja i kardiovaskularne smrtnosti (Nixon, 2006). Potrebu za uvođenjem statina ispitanici su prepoznali u 50 % slučajeva, odnosno kod tri pacijenta.

Najčešći uzrok potrebe za sinergističkim djelovanjem bila je neusklađena terapija šećerne bolesti tipa 2 prisutne kod šest pacijenata i prepoznata od strane šest ispitanika (100 %). Navedeni pacijenti imali su propisan antidijabetički lijek u visokoj dozi, ali vrijednosti glukoze u krvi i/ili glikiranog hemoglobina (HbA1c) nisu bile zadovoljavajuće. Prema hrvatskim smjernicama za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2 snižavanje vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA1c) ispod ili oko 7 % dokazano smanjuje pojavu mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti, a postizanje tih ciljnih vrijednosti odmah nakon postavljanja dijagnoze omogućit će dugoročno smanjenje pojave makrovaskularnih komplikacija. U osoba sa šećernom bolesti sklonih hipoglikemijama, onih starije životne dobi, s razvijenim mikrovaskularnim ili makrovaskularnim komplikacijama, odnosno prisutnim komorbiditetima, čija bolest traje duže vrijeme, preporučuje se težiti umjerenijim ciljnim vrijednostima glikiranog hemoglobina od 7,5 do 8,0 %. Obzirom da je uspješna regulacija glikemije glavni cilj u liječenju osoba sa šećernom bolesti tipa 2 smjernice preporučuju dodati drugi oralni hipoglikemik, agonist GLP-1-receptora ili inzulin oboljelima u kojih nakon tri

mjeseca liječenja jednim oralnim hipoglikemikom u punoj dozi nije postignuta ciljna vrijednost glikiranog hemoglobina (Rahelić i sur. 2016).

### 5.2.3. Učinkovitost

Problem *Učinkovitosti* lijeka bio je zastupljen u 20,9 % (n=91) terapijskih problema. Od toga je većina terapijskih problema, odnosno 17,7 % bila uzrokovana *Preniskom dozom*, a 3,2 % korištenjem *Neučinkovitog lijeka*. Ispitanici su prepoznali 38,5 % (n=35) utvrđenih terapijskih problema u ovoj kategoriji.

Neučinkovita (preniska) doza bila je prisutna kod 34 lijeka, dok su ispitanici utvrdili neučinkovitu dozu kod 13 lijekova (38,2 %). Najvećim udjelom bila je uzrokovana nedostatnim titriranjem doze beta blokatora (prepoznatu od strane ispitanika kod četiri od deset lijekova; 40 %) i ACE-I (prepoznatu od strane ispitanika kod dva od sedam lijekova; 28,6 %). Svi pacijenti uzimali su navedene lijekove prije hospitalizacije u početnim dozama te im se jednaka doza nastavila propisivati tijekom hospitalizacije.

Dodatno praćenje radi potvrđivanja niske doze bilo je potrebno kod 21 lijeka, a odnosilo se na praćenje lipida i jetrenih enzima kod 12 hipolipemika (ispitanici su identificirali dva, odnosno 16,7 %) te praćenje glukoze u krvi i HbA1c kod pet antidijabetika (ispitanici su identificirali četiri, odnosno 80 %). U studiji Cipolle i sur. (2012) preniska doza antidijabetika bila su najučestaliji primjer nedostatne doze lijekova.

Interakcija koja je rezultirala preniskom dozom lijeka bila je uzrokom petnaest terapijskih problema, od kojih su ispitanici identificirali devet (60 %). Najveći broj terapijskih problema bili su posljedica indukcije metabolizma lijekova putem CYP3A4. Fenobarbital je inducirao metabolizam četiri lijeka (ispitanici su identificirali sva četiri; 100 %), a rifampicin je inducirao metabolizam pet lijekova (ispitanici su prepoznali tri; 60 %). Među navedenim interakcijama, jedna kombinacija lijekova (nifedipin i rifampicin) bila je kontraindicirana, što je prepoznato od strane ispitanika.

Četrnaest lijekova bilo je neučinkovito, što je prepoznato u 28,6 %, odnosno četiri lijeka od strane ispitanika. Najučestaliji uzrok bila je kontraindicirana istodobna primjena beta-2 agonista i neselektivog beta blokatora karvedilola prisutna kod tri pacijenta, a

identificirana kao terapijski problem kod dva (66,6 %) ispitanika. Ispitanici su prepoznali smanjenu učinkovitost vilanterola i salbutamola, a nisu prepoznali smanjenu učinkovitost formoterola. Beta-2 agonisti koriste se u liječenju astme i KOPB-a radi bronhodilatatornog učinka, a beta blokatori imaju suprotan učinak – bronhokonstrikciju. Obzirom da kardioselektivni beta blokatori, propisani u dozama koje osiguravaju kardioselektivnost, imaju puno manji rizik smanjenja bronhodilatatornog učinka beta-2 agonista, nema razloga za propisivanje beta blokatora koji nisu kardioselektivni kod pacijenata oboljelih od astme i KOPB-a (Horn i Hansten, 2013).

Dostupnost učinkovitijeg lijeka u najvećoj mjeri se odnosila na korištenje ranitidina u liječenju GERB-a. Prva linija liječenja GERB-a su inhibitori protonske pumpe, dok se terapija H2 antagonistima (ranitidin, famotidin, cimetidin) preporuča se kao održavajuća opcija kod osoba bez erozivnih promjena (Bašić-Marković i sur., 2015). Ovaj terapijski problem bio je prisutan kod dva pacijenta, a nije ga identificirao niti jedan ispitanik.

#### 5.2.4. Neadherencija

Neadherencija je zabilježena kao terapijski problem kod trideset pacijenata. Ovaj podatak dobiven je iz terapijskih problema utvrđenih od strane ispitanika i uključuje bolesnike obilježene kao nedherentni (n=4; 5,3 %) i djelomično adherentni (n=26; 34,7 %). Nisu uključeni pacijenti navedeni kao adherentni i pacijenti čija adherencija nije procijenjena. Procjenu adherencije treba promatrati s rezervom obzirom da nisu svi ispitanici prikupili podatke u razgovoru s bolesnikom već su pojedini ispitanici imali isključivo uvid u medicinsku dokumentaciju bolničkog informacijskog sustava. Također, nije poznata metoda procjene adherencije od strane ispitanika. Nedostatak istraživanja je i što sam istraživač nije mogao razgovarati sa bolesnicima te procijeniti njihovu adherenciju. Različiti izvori podataka i različite metode obrade istih od strane ispitanika, ujedno su i glavni nedostaci ovog istraživanja.



### 5.3. Interakcije lijekova

Rizik od pojave interakcija lijekova raste sa starijom životnom dobi i količinom broja komorbiditeta te uzimanjem više od sedam lijekova istovremeno (Ismail i sur., 2012). Upravo zbog velikog broja bolesnika s navedenim karakteristikama kod bolesnika su identificirane čak 142 interakcije kategorije X i D (prema [www.online.lexi.com](http://www.online.lexi.com)) od čega su ispitanici kao terapijski problem identificirali 51,4 %. Ispitanici su prepoznali 68,8 % interakcija kategorije X (n=11) i 48,4 % interakcija kategorije D (n=61). Uzrok ovako velikog postotka neidentificiranih interakcija kategorije D od strane ispitanika može biti ne korištenje baze za identifikaciju interakcija ili uočavanje interakcije uz praćenje pacijenta zbog kojega su primjenu lijekova smatrali sigurnom, ali nisu navedeno zabilježili u dostupnim obrascima.

Razumijevanje nastanka najčešćih potencijalnih interakcija među lijekovima omogućava sigurniju farmakoterapiju i smanjuje učestalost neželjenih posljedica liječenja (Jazbar i sur., 2018). Iz tog razloga vrlo je važno imati na umu najčešće lijekove koji stupaju u lijek – lijek interakcije kako bi se iz pregleda bolesnikove terapije što brže uočili potencijalno problematični lijekovi. U ovome istraživanju 10 lijekova koji su najčešće stupili u lijek – lijek interakcije i na koje treba obratiti pažnju bili su amiodaron, zolpidem, varfarin, tramadol, ketoprofen, moksonidin, klopidogetrel, simvastatin, acetilsalicilna kiselina i alopurinol. Bez obzira na već opisane razlike između istraživanja provedenog od Cipolle i suradnika i ovog istraživanja, oba istraživanja su prikazala istih pet, od ukupno deset, lijekova koja najčešće stupaju u lijek – lijek interakcije: klopidogetrel, acetilsalicilna kiselina, varfarin, simvastatin i tramadol. Pet lijekova koji nisu bila zastupljena u ovom istraživanju bili su pantoprazol, omeprazol, preparati kalcija, levotiroksin i ibuprofen (Cipolle i sur., 2012).

#### 5.4. Potencijalna rješenja za smanjenje učestalosti terapijskih problema

Terapijski problemi često su uzrokovani medikacijskim pogreškama. Učenje o medikacijskim pogreškama omogućava zdravstvenom djelatniku da pruži pacijentu sigurniju skrb (Wittich i sur., 2014). Pogreške nastaju zbog čimbenika samog lijeka (npr. slični nazivi lijekova, uska terapijska širina), čimbenika bolesnika (npr. bubrežna ili jetrena insuficijencija, politerapija) i čimbenika zdravstvenog djelatnika (npr. korištenje kratica u receptima, nedostatna komunikacija) (Wittich i sur., 2014). Izazov je pronaći dosljedan uzrok nastanka medikacijskih pogreški, a čak i ako se on pronađe slijedeći izazov je pronalazak dosljednog održivog rješenja koje minimizira rizik za ponovljeni događaj. Prepoznavanjem i praćenjem medikacijskih pogreški, učenjem na njima te nastojanjem da ih se spriječi moguće je poboljšati sigurnost bolesnika (Rodziewicz i sur., 2018).

Obzirom da su medikacijske pogreške samo jedan dio terapijskih problema, Cipolle i suradnici predlažu korištenje kategorizacije terapijskih problema koja omogućava kliničkom farmaceutu sistematičnu identifikaciju i rješavanje terapijskih problema. Autori naglašavaju da je važno za svaki lijek provjeriti redom: indikaciju, sigurnost, učinkovitost te na posljetku adherenciju (Cipolle i sur., 2012). Ovako široki pogled na farmakoterapiju uključuje sve čimbenike koji mogu dovesti do neželjenih ishoda liječenja. Kategorizacija terapijskih problema omogućuje i njihovo praćenje te utvrđivanje njihove učestalosti u populaciji. Pravovremeno uočavanje onih lijekova koji se najčešće pojavljuju kao uzrok terapijskih problema i pridržavanje uputa o uporabi lijekova mogu smanjiti broj terapijskih problema (Parekh i sur., 2018).

Autori istraživanja u Minnesoti smatraju da je implementacija kliničkog farmaceutu u zdravstveni tim, koji je u izravnom u kontaktu s pacijentom, bilo tijekom bolničke vizite ili telefonskim kontaktom, značajno doprinijela smanjenju broja terapijskih problema. Jedna trećina terapijskih problema uočenih i predloženih od strane farmaceutu riješila se u roku 24 sata (MacDonald i sur., 2018.). Američki autori predlažu programe za upravljanje farmakoterapijom od strane kliničkih farmaceutu u suradnji s liječnicima kako bi se ublažili troškovi u zdravstvu i poboljšali ishodi terapija pacijenata (Watanabe i sur., 2018). Provjera propisanih lijekova dovodi do povećanja sigurnosti pacijenta i izbjegavanja financijskih troškova povezanih s terapijskim problemima (Aguiar i sur., 2018)

Već opisan sistematičan pristup farmakoterapiji pacijenta nije ograničen samo na hospitalizirane pacijente, a kategorizacija od Cipolle i suradnika primjenjiva je na sve zdravstvene ustanove. Američka studija je proučavala koliko su ljekarničke intervencije u Americi prihvaćene od strane propisivača, nakon uvođenja programa u pojedine ljekarne koji omogućavaju jednostavniju i bržu komunikaciju ljekarnika s liječnicima. Od 417 potrebnih intervencija, propisivači su prihvatili 47 %, a odbili 29 %. Na 24% intervencija propisivači nisu odgovorili (Pepe GM i sur, 2018). Iako ima prostora za napredak u komunikaciji između ljekarnika i propisivača, gotovo polovica ljekarničkih intervencija je prihvaćena te su ishodi terapije za takve pacijenata zasigurno poboljšani. Sve navedeno, trebalo bi potaknuti ljekarnike, kao i buduće ljekarnike, na odgovorno provođenje ljekarničke skrbi te praćenje najučestalijih terapijskih problema kako bi ih u budućnosti prevenirali.

## 6. ZAKLJUČCI

U okviru ovog diplomskog rada identificirani su terapijski problemi hospitaliziranih bolesnika te je utvrđeno u kolikom su postotku studenti pete godine Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu uvidjeli navedene probleme.

Utvrđeno je da se studenti prilikom Stručnog osposobljavanja za ljekarnike susreću s pretežito kardiovaskularnim bolesnicima starije životne dobi koji u terapiji imaju 9 do 12 lijekova (49,3 % bolesnika). Svaki bolesnik imao je barem jedan terapijski problem. Studenti su utvrdili 206 od ukupno 436, odnosno 47,2 % identificiranih terapijskih problema. Obzirom da su utvrdili manje od polovice terapijskih problema, potrebno je dodatno potaknuti njihovu svijest o kompleksnosti terapija hospitaliziranih pacijenata te im omogućiti da tijekom studija bolje razviju vještine prepoznavanja terapijskih problema. Kako bi se olakšala identifikacija i praćenje terapijskih problema oni se mogu podijeliti u kategorije.

Raspodjela pojedinih kategorija terapijskih problema iznosila je:

- od 191 terapijskog problema povezanog sa *Sigurnosti*, studenti su identificirali 46,6 %
- od 124 terapijska problema povezana sa *Indikacijom*, studenti su identificirali 41,9 %
- od 91 terapijskog problema povezanog sa *Učinkovitosti*, studenti su identificirali 38,6 %
- od 30 terapijska problema povezana sa *Neadherencijom*, studenti su identificirali 100 % pri čemu treba uzeti u obzir da istraživač nije mogao dodatno kontaktirati pacijenta i sam procijeniti njihovu adherenciju.

Prilikom evaluacije terapije pacijenta važno je voditi računa o lijekovima koji ulaze u međusobne interakcije obzirom da su lijek – lijek interakcije bile uzrok velikog broja terapijskih problema povezanih i s učinkovitosti i sa sigurnosti lijeka. Lijekovi kojima je potrebno pridati povećanu pažnju obzirom na učestalost izazivanja interakcija bili su redom: amiodaron, zolpidem, varfarin, tramadol, ketoprofen, moksonidin, klopidoogrel, simvastatin, acetilsalicilna kiselina i alopurinol.

Dodatnu važnost treba pridati i oslabljenoj bubrežnoj funkciji pacijenta obzirom da je 11 lijekova bilo propisano unatoč kontraindiciranoj primjeni kod oslabljene bubrežne funkcije što su studenti prepoznali u 63,6 % slučajeva te je doza 16 lijekova bila previsoka obzirom na bubrežnu funkciju što su studenti prepoznali u 56,3 % slučajeva.

Također, potrebno je osvijestiti studente o učestalom propisivanju pantoprazola i benzodiazepina bez jasne medicinske indikacije, što su uočili u manje od 15 % slučajeva. Navedene lijekove je, zbog rizika od nastanka nuspojava, važno propisivati u točno određenim indikacijama propisanim u Sažetku opisa svojstava lijekova i smjernicama za liječenje pojedinih indikacija te je potrebno vrednovanje stanja bolesnika kako bi se odredio pravovremeni prekid terapije.

Ovo istraživanje doprinijelo je uviđanju nedostataka terapija hospitaliziranih bolesnika koji se učestalo ponavljaju te je pokazalo da imamo mjesta za napredak u edukaciji studenata Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Obzirom na kompleksnost liječenja pojedinih bolesnika, studenti su uočili velik broj najvažnijih terapijskih problema te pokazali da je potrebno aktivno sudjelovanje ljekarnika u njihovoj identifikaciji i rješavanju. Ljekarnik koji je dužan svoje znanje i brigu usmjeriti ka zdravlju čovjeka, aktivnim provođenjem ljekarničke skrbi može poboljšati ishode terapije čime poboljšava kvalitetu života pacijenta te smanjuje troškove u zdravstvu.

## 7. LITERATURA

Aguiar KDS, Santos JMD, Cambrussi MC, Picolotto S, Carneiro MB. Patient safety and the value of pharmaceutical intervention in a cancer hospital. *Einstein (Sao Paulo)*, 2018, 16(1), eAO4122.

Amioka K, Kuzuya T, Kushihara H, Ejiri M, Nitta A, Nabeshima T. Carvedilol increases ciclosporin bioavailability by inhibiting P-glycoprotein-mediated transport. *J Pharm Pharmacol*, 2007, 59(10), 1383-1387.

Bader FM, Hagan ME, Crompton JA, Gilbert EM. The effect of beta-blocker use on cyclosporine level in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24(12), 2144-2147.

Bašić-Marković N, Marković R, Diminić-Lisica I, Radošević-Quadranti N. Gastroezofagealna refluksna bolest - bolest s mnogo lica. *Acta Med Croatica*, 2015, 69, 279-285.

Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG i suradnici. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients — results of the Harvard Medical Practice Study I. *Engl J Med*, 1991a, 324, 370-376.

Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *Engl J Med*, 1991b, 324, 377–384.

Bond CA, Cynthia L, Franke T. Medication Errors in United States. *Pharmacotherapy*, 2012, 21(9), 1023-1036.

Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. Drug Therapy Problems. U: Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management. Weitz M, Naglieri C, urednici, New York, The McGraw-Hill Companies, 2012, str. 2-52.

Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske: Procjene stanovništva Republike Hrvatske u 2016., 2017, [www.dzs.hr/Hrv\\_Eng/publication/2017/07-01-03\\_01\\_2017.htm](http://www.dzs.hr/Hrv_Eng/publication/2017/07-01-03_01_2017.htm), pristupljeno 2.9.2018.

Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske: Žene i muškarci u Hrvatskoj 2018., 2018, [https://www.dzs.hr/Hrv\\_Eng/menandwomen/men\\_and\\_women\\_2018.pdf](https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/menandwomen/men_and_women_2018.pdf), pristupljeno 2. 9. 2018.

ESC Guidelines: 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2013, 34, 2949–3003.

ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, *Eur Heart J*, 2018, 39(33), 3021–3104.

ESC/EAS smjernice za liječenje dislipidemija - sažete smjernice Europskog kardiološkog društva, [www.kardio.hr/wp-content/uploads/2011/12/Dyslipidemia.pdf](http://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2011/12/Dyslipidemia.pdf), pristupljeno 12.9.2018.

Etchegoyen CV, Keller GA, Mrad S, Cheng S, Di Girolamo G. Drug-induced QT Interval Prolongation in the Intensive Care Unit. *Curr Clin Pharmacol*, 2017, 12(4), 210-222.

Eurostat – Overweight and obesity: BMI statistics, 2014, [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Overweight\\_and\\_obesity\\_-\\_BMI\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics), pristupljeno 10.9.2018.

Francetić i suradnici. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb, Medicinska naklada, 2015, str 32.

Guerro-Prado M, Olmo-Revuelto MA, Catalá-Pindado MÁ. Prevalence of medication-related problems in complex chronic patients and opportunities for improvement. *Farm Hosp*, 2018, 42(5), 197-199.

Hedberg J, Sundstrom J, Thuresson M, Aarskog P, Oldgren J, Bodegard J. Low-dose acetylsalicylic acid and gastrointestinal ulcers or bleeding - a cohort study of the effects of proton pump inhibitor use patterns. *J Int Med*, 2013, 274(4), 371-380.

Helo S, Moulton CE. Complications: acknowledging, managing, and coping with human error. *Transl Androl Urol*, 2017, 6(4), 773-782.

Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*, 1990, 47(3), 533-543.

Horn JR, Hansten PD. Beta - Blockers and BetaAgonists: What Is the Risk? *Pharmacy Times*, 2013, 41, dostupno na <http://www.hanstenandhorn.com/hh-article-June-2013.pdf>, pristupljeno 6.8.2018.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2014. godini, 2015, [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/umrli\\_20141.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/umrli_20141.pdf), pristupljeno 30.8.2018.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo – Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj, 2013, [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/KVBbilen\\_2011-10-5-2013-3.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/KVBbilen_2011-10-5-2013-3.pdf), pristupljeno 30.8.2018.

Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode: Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2016. godini, [www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2016/](http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2016/), pristupljeno 30.8. 2018.

Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2012. - 2016., [www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-RH\\_2012-2016.pdf](http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-RH_2012-2016.pdf), pristupljeno 30.8.2018.

Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode: Izvješće o prijavama sumnji na nuspojavu lijekova u Republici Hrvatskoj za 2017. godinu, 2018, [http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale\\_stranice/Izvjesce-o-nuspojavama\\_2017.pdf](http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Izvjesce-o-nuspojavama_2017.pdf), pristupljeno 30.8.2018.

Ismail M, Iqbal Z, Khattak MB, Khan TM. Potential drug-drug interactions in cardiology ward of a teaching hospital. *Healthmed*, 2012, 6, 1618-1624.

Jazbar J, Locatelli I, Horvat N, Kos M. Clinically relevant potential drug–drug interactions among outpatients: A nationwide database study. *Res Social Adm Pharm*, 2018, 14(6), 572-580.

Kassam R, Farris KB, Burbach L, Volume CI, Cox CE, Cave A. Pharmaceutical care research and education project: pharmacists interventions. *J Am Pharm Assoc (Wash)*, 2001, 41(3), 401-410.

Keers RN, Williams SD, Cooke J, Ashcroft DM. Causes of medication administration errors in hospitals: a systematic review of quantitative and qualitative evidence. *Drug Saf*, 2013, 36(11), 1045-1067.

Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To Err is Human: Building a Safer Health System. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America, 2000, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25077248>, pristupljeno 12.7.2018.



Lenander C, Bondesson A, Viberg N, Beckman A, Midlöv P. Effects of medication reviews on use of potentially inappropriate medications in elderly patients; a cross-sectional study in Swedish primary care. *Health Services Research*, 2018, 18, 616.

MacDonald DA, Chang H, Wei Y. Drug Therapy Problem Identification and Resolution by Clinical Pharmacists in a Family Medicine Residency Clinic. *J Pharm Pract*, 2018, 9(2), 1-7.

Marušić S, Sičaja M, Obreli Neto P, Franić M, Marinović I, Bačić-Vrca V. Adverse drug reactions in elderly patients following discharge from an internal medicine clinic. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2014, 52, 906-913.

Mendonça SAM, Melo AC, Pereira GCC, Santos DMSS, Grossi EB, Sousa MCVB, Oliveira DR, Soares AC. Clinical outcomes of medication therapy management services in primary health care. *Braz J Pharm Sci*, 2016, 52(3), 365-373.

Mikolašević I, Orlić L, Mavrinac V, Štimac D, Ostojić D, Rački V, Jakopčić I, Carović F, Prskalo M, Milić S. Sigurnost dugotrajne primjene inhibitora protonske pumpe. *Med fluminensis*, 2016, 52(2), 148-156.

Morabet N, Uitvlugt EB, Van den Bemt BJF, Van den Bemt PMLA, Janssen MJA, Karapinar-Çarkit F. Prevalence and Preventability of Drug-Related Hospital Readmissions: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*, 2018, 66(3), 602-608.

Mossner J. The Indications, Applications, and Risks of Proton Pump Inhibitors. *Dtsch Arztebl Int*, 2016, 113(27), 477-483.

NCC MERP: About Medication Errors, <https://www.nccmerp.org/about-medication-errors> pristupljeno 3.9.2019.

Nishio S, Watanabe H, Kosuge K, Uchida S, Hayashi H, Ohashi K. Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. *Hypertens Res*, 2005, 28(3), 223-227.

Niedrig DF, Hoppe L, Mächler S, Russmann H, Russmann S. Benzodiazepine Use During Hospitalization: Automated Identification of Potential Medication Errors and Systematic Assessment of Preventable Adverse Events. *PLoS One*, 2016, 11(10), 6.

Nixon JV. Who should receive a statin drug to lower cardiovascular risk? Does the drug and the dose of the drug matter? *Vasc Health Risk Manag*, 2006, 2(4), 441-446.

- Parekh N, Ali K, Stevenson JM, Davies JG, Schiff R, Van der Cammen T, Harchowal J, Raftery J, Rajkumar C. Incidence and cost of medication harm in older adults following hospital discharge: a multicentre prospective study in the UK. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(8), 1789-1797.
- Pepe GM, Kaefer TN, Goode JVR. Impact of pharmacist identification of medication-related problems in a nontraditional long-term care pharmacy. *J Am Pharm Assoc*, 2018, 58(4), 51-54.
- Pliva zdravlje: Angina pectoris, <https://www.plivazdravlje.hr/bolest-clanak/bolest/24/Angina-pectoris.html>, pristupljeno 13.9.2018.
- Rahelić D i sur. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Liječ Vjesn*, 2016, 138.
- Reis WC, Scopel CT, Correr CJ, Andrzejewski VM. Analysis of clinical pharmacist interventions in a tertiary teaching hospital in Brazil. *Einstein (Sao Paulo)*, 2013, 11(2), 190-196.
- Renom-Guiteras A, Meyer G, Thurmann PA. EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71, 861-875.
- Rodziewicz TL, Hipskind JE. Medical Error Prevention. StatPearls Publishing, 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499956>, pristupljeno 30. 8. 2018.
- Salazar JA, Poon I, Nair M. Clinical consequences of polypharmacy in the elderly: expect the unexpected, think the unthinkable. *Expert Opin Drug Saf*, 2007, 6, 695–704.
- Uhernik AI, Erceg M, Milanović SM. Association of hypertension with long-term overweight status and weight gain: the CroHort study. *Coll Antropol*, 2012, 1, 131-134.
- Vrazić H, Sikić J, Lucijanić T, Raguz M, Romić A, Jukić N, Grman J, Knezević A, Ivanusa M, Bergovec M. The prevalence of hypertension among Croatian hospitalized coronary heart disease patients. *Coll Antropol*, 2012, 1, 217-221.
- Watanabe JH, McInnis T, Hirsch JD. Cost of Prescription Drug-Related Morbidity and Mortality. *Ann Pharmacother*, 2018, 52(9), 829-837.

Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the "normal" weight range. *JAMA*, 1995, 273, 461-465.

Wilson RM, Runciman WB, Gibberd RW, Harrison BT, Newby L, Hamilton JD. The Quality in Australian Health Care Study. *Med J Aust*, 1995, 163(9), 458-471.

World Health Organisation: Global Health Observatory (GHO) data – Blood Pressure. [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/blood\\_pressure\\_prevalence/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence/en/), pristupljeno 2. 9. 2018.

World Health Organisation: Role of the pharmacist in support of the WHO revised drug strategy, 1994, [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/172018/EB93\\_R12\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/172018/EB93_R12_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y), pristupljeno 30.8.2018.

World Health Organisation: Obesity - preventing and managing the global epidemic, 2000, [http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_894/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/), pristupljeno 2.9.2018.

Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Medication errors: an overview for clinicians. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(8), 1116-1125.

## 8. SAŽETAK/SUMMARY

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog rada bio je analizirati terapijske probleme prikupljene tijekom Stručnog osposobljavanja studenata pete godine Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

**Ispitanici i metode:** Studenti su podatke o bolesnicima prikupili u razdoblju od 2016. do 2018. godine, a uključivali su osnovne podatke o bolesniku, povijest bolesti, adherenciju, propisane lijekove prije prijema i tijekom hospitalizacije, laboratorijske pretrage te identificirane terapijske probleme. Alat za definiranje terapijskih problema preuzet je od Cipolle i sur. (2012). Određena je učestalost pojedinih terapijskih problema te udio prepoznatih terapijskih problema od strane studenata.

**Rezultati:** U istraživanje je bilo uključeno 72 studenta koji su prikupili podatke od 75 bolesnika. Bolesnici su bili prosječne životne dobi 65,5 godina (raspon 41 – 88). Medijan komorbiditeta iznosio je 6 (raspon 2 – 14), a korištenih lijekova 10 (raspon 3 – 20). Svaki bolesnik imao je barem jedan terapijski problem, prosječna vrijednost iznosila je  $5,8 \pm 2,9$ , a najveći broj bolesnika ( $n=15$ ; 20 %) imao je 4 terapijska problema. Studenti su utvrdili 47,2 % terapijskih problema. Najučestaliji uzrok terapijskih problema bila je nuspojava lijeka ( $n=110$ ; 25,2 %; studenti  $n=46$ ; 22,3 %), a zatim previsoka doza ( $n=81$ , 18,6 %; studenti  $n=43$ ; 20,9 %).

**Zaključak:** Ovaj rad je utvrdio da su studenti prepoznali velik broj terapijskih problema, iako još uvijek nedovoljan. Rezultati potvrđuju da je važno razvijati vještinu prepoznavanja terapijskih problema još za vrijeme studija kako bi osigurali razvoj kompetentnih stručnjaka koji će u budućnosti odgovornim pružanjem ljekarničke skrbi doprinijeti pozitivnim ishodima liječenja.

**Ključne riječi:** terapijski problemi, ljekarnička skrb, Stručno osposobljavanje za ljekarnike

**Objectives:** The aim of this study was to analyze drug therapy problems collected by students in the fifth year of study Pharmacy and Biochemistry at University of Zagreb.

**Subjects and methods:** Students collected patient data in the period from 2016. to 2018. which included basic patient information, history of illness, adherence, prescribed medications prior to hospitalization and during hospitalization, laboratory tests and identified drug therapy problems. Drug therapy problems were evaluated according to categories presented by Cipolle et al. (2012).

**Results:** There were included 72 students in this study which collected data from 75 patients. Patients had average age 65,5 year (range 41 – 88), had average 6 comorbidities (range 2 – 14) and 10 medications (range 3 – 20). Every patient had at least one drug related problem, average  $5,8 \pm 2,9$ , and the largest number of patients (n=15; 20 %) had 4 drug related problems. Students detected 47,2 % of the drug related problems. The most common causes of drug related problems were adverse drug reaction (n=110, 25,2 %, n=46, 22,3 %) and high dose (n=81, 18,6 %, n=43, 20,9 %).

**Conclusion:** Therapeutic problems are identified in all patients which means that responsible medical care and the monitoring of the drug related problems to prevent them in the future, can greatly contribute to the positive outcomes of the treatment.

**Key words:** drug related problems, pharmacy care, professional training for pharmacists

## 9. PRILOZI

Prilog 1. Obrazac O5 Obrada hospitaliziranog bolesnika (obrazac razvijen za Stručno osposobljavanje studenata farmacije Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu).



**IME I PREZIME STUDENTA:**

**IME I PREZIME MENTORA:**

**USTANOVA:**

**O5: OBRADA HOSPITALIZIRANOG BOLESNIKA**

**BROJ:**

**Bolnica:**

Inicijali pacijenta: Datum:

DOB\_\_ SPOL\_\_ Visina\_\_ Masa\_\_

**Trenutna pritužba:**

**Relevantna povijest bolesti:**

**POZNATE ALERGIJE**

**ADHERENCIJA**

- a) Adherentan
- b) Djelomično adherentan
- c) Neadherentan

**ŽIVOTNE NAVIKE (alkohol, pušenje, prehrana i dr.)**

**IZVOR PODATAKA:**

Pacijent\_\_ Obitelj\_\_ Skrbnik\_\_

Prethodna bolnička dokumentacija\_\_ Pregled spremnika lijekova\_\_

Pacijentov popis lijekova\_\_

Liječnik primarne prakse\_\_ Javni ljekarnik\_\_

**Propisani lijekovi prije prijema u bolnicu**

Lijek (zaštićeni naziv/ generički naziv)	Doza	Put primjene	Interval doziranja	Indikacija/ razlog uzimanja	Komentari

**POVIJEST NUSPOJAVA**

--



**Uporaba bezreceptnih lijekova, dodataka prehrani i ostalog – prije prijema u bolnicu**

Bezreceptni lijekovi, dodaci prehrani i ostalo	Doza	Put primjene	Interval doziranja	Za što se lijek/ pripravak primjenjuje	Tko je preporučio primjenu (liječnik, ljekarnik, pacijent, ostali)	Komentari

**Propisana terapija tijekom hospitalizacije**

Lijek (zaštićeni naziv/ generički naziv)	Doza	Put primjene	Interval doziranja	Indikacija/ razlog uzimanja	Komentari

## Laboratorijske pretrage

DATUM							
PRETRAGA	(REFERENT NI RASPON)						

## Značaj laboratorijskih vrijednosti izvan referentnog raspona

### Identifikacija terapijskih problema

*(svaki terapijski problem ne mora nužno imati i pripadajući medicinski problem)*

MEDICNSKI	TERAPIJSKI (FARMACEUTSKI)

**Odredite najznačajniji terapijski problem i obrazložite zašto**

### Plan ljekarničke skrbi

Terapijski problem	Prioritet	Terapijski ciljevi	Preporuke za terapiju*	Parametri koje je potrebno pratiti

### Popis korištene literature\*

**POTPIS STUDENTA:**

**POTPIS MENTORA\*\*:**      **MJESTO I DATUM:**

\*Preporuke za terapiju moraju se temeljiti na relevantnim i recentnim smjernicama i na ostalim na dokazima utemeljenim izvorima literature.

\*\*Odgovorne osobe u bolnici, npr. specijaliste kliničke farmacije, magistra farmacije itd.

Prilog 2. Interakcije kategorije D i njihova uključenost u terapijske probleme.

Lijek 1	Lijek 2	Broj interakcija	Broj inter. uključenih u TP	Razlog ne uključivanja u TP
<b>amiodaron</b>	indapamid	5	5	(2) praćenje INR (1) doza simvastatina 20 mg
	lacidipin	4	4	
	<i>varfarin</i>	3	1	
	<i>simvastatin</i>	2	1	
	ciklosporin	1	1	
	rifampicin	1	1	
	digoksin	1	1	
	salbutamol	1	1	
<b>zolpidem</b>	diazepam	3	3	
	alprazolam	3	3	
	tramadol	2	2	
	bromazepam	1	1	
	oksikodon	1	1	
	loratadin	1	1	
	pregabalin	1	1	
	moksonidin	1	1	
<b>varfarin</b>	ketoprofen	3	3	(2) praćenje INR
	<i>diklofenak</i>	3	1	
	fenofibrat	2	2	
	<i>alopurinol</i>	2	0	(2) praćenje INR
	<i>flukonazol</i>	1	0	(1) praćenje INR
	<i>metamizol</i>	1	0	(1) praćenje INR
<b>tramadol</b>	diazepam	5	5	
	moksonidin	2	2	
	lorazepam	1	1	

	moksonidin	1	1	
<b>ketoprofen</b>	furosemid	3	3	
	acetilsalicilna kiselina	3	3	
	escitalopram	1	1	
	paroksetin	1	1	
<b>moksonidin</b>	nebivolol	4	4	
	bisoprolol	2	2	
	karvedilol	2	2	
<b>klopidogrel</b>	<i>pantoprazol*</i>	4	0	(4) *klinički nije značajno
	indometacin	2	2	
	metamizol	2	2	
	repaglinid	1	1	
<b>simvastatin</b>	amlodipin	3	3	
	ciklosporin	2	2	
	teofilin	1	1	
<b>acetilsalicilna kiselina</b>	diklofenak	2	2	
	metamizol	2	2	
	ibuprofen	1	1	
<b>alopurinol</b>	ramipril	2	2	
	perindopril	1	1	
	azatioprin	1	1	
	kalijev citrat	1	1	
<b>kalijeve soli</b>	<i>spironolakton</i>	3	1	(2) praćene razine kalija
	<i>eplerenon</i>	2	1	(1) praćene razine kalija
<b>ciklosporin</b>	mikofenolat	2	2	
	fluvastatin	1	1	
	fenofibrat	1	1	
<b>rifampicin</b>	bisoprolol	1	1	
	lacidipin	1	1	

	atorvastatin	1	1	
	pantoprazol	1	1	
<b>fenobarbital</b>	bisoprolol	1	1	
	simvastatin	1	1	
	diazepam	1	1	
	ISMN	1	1	
<b>oksikodon</b>	alprazolam	1	1	
	loratadin	1	1	
	pregabalin	1	1	
<b>inzulin glargin</b>	liraglutid	2	2	
	<i>dulaglutid</i>	1	0	(1) praćena GUK (povišena)
<b>gliklazid</b>	<i>vidagliptin</i>	1	0	(1) praćena GUK (povišena)
	<i>alogliptin</i>	1	0	(1) praćena GUK (povišena)
<b>kalcijev karbonat</b>	kalcij polistiren sulfonat	1	1	
	ciprofloksacin	1	1	
<b>inzulin aspart</b>	<i>sitagliptin</i>	1	0	(1) praćena GUK (povišena)
<b>mesalazin</b>	pantoprazol	1	1	
<b>amlodipin</b>	ramipril	1	1	
<b>teofilin</b>	lorazepam	1	1	
<b>duloksetin</b>	metoklopramid	1	1	
<b>salbutamol</b>	sulpirid	1	1	
<b>UKUPNO</b>		126	106	

Prilog 3. Učestalost primjera terapijskih problema unutar kategorije *Indikacija* i postotak utvrđen od strane studenata.

Primjeri najučestalijih uzroka terapijskih problema unutar kategorije <i>Indikacija</i>	Broj TP	Broj TP; ST	Postotak TP utvrđen od strane ST
<b>Nepotrebna terapija</b>	<b>58</b>	<b>22</b>	<b>41,9</b>
<b>Nema medicinske indikacije</b>			
pantoprazol	15	2	13,3
<i>nema indikacije</i>	<i>5</i>	<i>2</i>	
<i>uz ASK (nema rizika pojave GIT nuspojava)</i>	<i>10</i>	<i>0</i>	
benzodiazepini	14	2	14,3
<i>diazepam/lorazepam/midazolam</i>			
antibiotici	4	0	0
ostalo	7	3	42,9
<b>Duplikacija terapije</b>			
dva blokatora kalcijevih kanala	5	4	80
<i>amlodipin+lacidipin</i>	<i>4</i>	<i>3</i>	
<i>nifedipin+lacidipin</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	
dva benzodiazepina	4	3	75
<i>bromazepam+diazepam</i>	<i>3</i>	<i>2</i>	
<i>alprazolam+diazepam</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	
dva ACE-I	2	2	100
<i>perindopril+indapamid</i>			
dva NSAIL	2	1	50
<i>diklofenak+ketoprofen</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	
<i>indometacin+metamizol</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	
ostalo	4	4	100
<b>Liječenje nuspojava koje se mogu izbjeći</b>			
osip, svrbež (furosemid)	1	1	100



<b>Potreba za uvođenjem dodatne terapije</b>	<b>66</b>	<b>30</b>	<b>45,5</b>
<b>Neliječeno stanje</b>			
niske vrijednosti HDL kolesterola	6	3	50
hiperglikemija	3	3	100
hiperuricemija	3	0	0
ostalo	13	9	69,2
<b>Potreba za prevencijom</b>			
nitrati u terapiji angine pectoris	9	2	22,2
statini za prevenciju kardiovaskularnih događaja	6	3	50
ostalo	7	2	28,6
<b>Potreba za sinergističkim djelovanjem</b>			
neusklađena terapija DMT2	6	6	100
uvesti BKK (angina pectoris)	4	1	25
ostalo	9	1	11,1

\*ST – studenti; TP – terapijski problem

Prilog 4. Učestalost primjera terapijskih problema unutar kategorije *Učinkovitost* i postotak utvrđen od strane studenata.

Primjeri najučestalijih uzroka terapijskih problema unutar kategorije <i>Učinkovitost</i>	Broj TP	Broj TP; ST	Postotak TP utvrđen od strane ST
<b>Preniska doza</b>	<b>77</b>	<b>31</b>	<b>40,3</b>
<b>Neučinkovita doza (preniska)</b>			
doza nije titrirana (BB) <i>bisoprolol x8/karvedilol/nebivolol</i>	10	4	40
doza nije titrirana (ACE-I) <i>ramiprilx6/perindopril</i>	7	2	28,6
varfarin (INR< 2)	3	1	33,3
ostalo	14	6	42,9
<b>Potrebno dodatno praćenje</b>			
hipolipemici (pratiti lipide i jetrene enzime)	12	2	16,7
antidijabetici (pratiti GUK i HbA1c)	5	4	80
ostalo	4	1	25
<b>Interakcija</b>			
(D) fenobarbital inducira CYP3A4 <i>bisoprolol/diazepam/ISMN/simvastatin</i>	4	4	100
(X, D) rifampicin inducira CYP3A4 <i>(X) rifampicin – nifedipin</i> <i>(D) rifampicin – amiodaron/atorvastatin</i> <i>(D) rifampicin – bisoprolol/lacidipin</i>	5 1 2 2	3 1 2 0	60
ostalo	6	2	33,3
<b>Prerijetka učestalost primjene lijeka</b>			
primjena lijeka po potrebi <i>haloperidol</i>	2 1	1 1	50
ostalo	5	1	20

Neučinkovit lijek	14	4	28,6
<b>Prisutna kontraindikacija</b>			
(X) B2 agonisti - neselektivni BB	3	2	66,6
<i>(X) salbutamol – karvedilol</i>	1	1	
<i>(X) vilanterol – karvedilol</i>	1	1	
<i>(X) formoterol – karvedilol</i>	1	0	
ostalo	2	0	0
<b>Dostupan je učinkovitiji lijek</b>			
IPP od ranitidina (GERB)	2	0	0
ostalo	3	1	33,3
<b>Neprikladan oblik lijeka</b>			
fiksne kombinacije antihipertenziva	2	0	0
fiksne kombinacije antidijabetika	1	0	0
<b>Pacijentovo stanje ne reagira na lijek</b>			
ketoprofen (lumboishalgija)	1	1	100

\*ST – studenti, TP – terapijski problem

Prilog 5. Učestalost primjera terapijskih problema unutar kategorije *Sigurnost* i postotak utvrđen od strane studenata.

Primjeri najučestalijih uzroka terapijskih problema unutar kategorije <i>Sigurnost</i>	Broj TP	Broj TP; ST	Postotak TP utvrđen od strane ST
<b>Nuspojava lijeka</b>	<b>191</b>	<b>89</b>	<b>46,6</b>
<b>Interakcija koja nije ovisna o dozi</b>			
(X, D) QT interval	15	9	60
(X) amiodaron – ciprofloksacin	4	3	
(X) amiodaron – sulpirid	1	1	
(X) kvetiapin – escitalopram	1	0	
(D) amiodaron – indapamid	3	1	
(D) amiodaron – lacidipin	2	2	
(D) amiodaron – lacidipin + indapamid	2	2	
(D) amiodaron – salbutamol	1	0	
(D) sulpirid – salbutamol	1	0	
(D) depresija SŽS	12	8	66,7
(D) zolpidem – beznazodiazepini	4	4	
(D) tramadol – benzodiazepin	4	1	
(D) tramadol – zolpidem	1	1	
(D) tramadol – benzodiazepin – moksonidin	2	1	
(D) zolpidem – oksikodon – alprazolam – loratadin – pregabalin	1	1	
(D) ↑nuspojave BB uz α2-B	8	0	0
(D) NSAIL – ASK	7	3	42,9
ostalo	30	13	40,6
<b>Neželjeni učinak nezvezan za dozu</b>			
kašalj (ACE-I)	1	0	0
miopatija (atorvastatin)	1	0	0
<b>Lijek nije siguran obzirom na pacijentove rizične čimbenike</b>			
KI obzirom na bubrežnu funkciju	11	7	63,6
lerkanidipin, hidroklorotiazid, metformin, spironolakton, rosuvastatin, fenofibrat,	7	7	

<i>perindopril+indapamid</i>			
<i>sulfametoksazol+trimetoprim, fenofibrat+simvastatin</i>	4	0	
(x3)			
NSAIL obzirom na komorbiditete	10	3	30
<i>hipertenzija, srčana i bubrežna insuficijencija,</i>			
<i>gastritis+gastroduodenalni ulkus</i>			
starija životna dob	8	2	25
<i>diazepam</i>	3	1	
<i>tramadol</i>	2	0	
ostalo	7	1	14,3
<b>Previsoka doza</b>	<b>81</b>	<b>43</b>	<b>53,1</b>
<b>Previsoka doza</b>			
obzirom na bubrežnu funkciju	16	9	56,3
<i>moksonidin</i>	3	3	
<i>enoksaparin</i>	3	1	
<i>vankomicin</i>	2	1	
pantoprazol prevencija ulkusa uz NSAIL (20mg)	2	0	0
ostalo	9	5	55,6
<b>Prečesta primjena lijeka</b>			
bisoprolol	4	3	75
amlodipin	3	3	100
ostalo	13	9	69,2
<b>Predugo trajanje primjene lijeka</b>			
pantoprazol	11	1	9,1
ostalo	6	2	33,3
<b>Interakcija</b>			
(D) simvastatin uz amlodipin (max. 20mg)	3	3	100
(D) ↑koncentracija ciklosporina (karvedilol)	2	2	100
ostalo	8	4	50
<b>Potrebno dodatno praćenje</b>			
alopurinol (urati)	3	1	33,3
hidrokortizon (kortizol)	1	1	100

\*ST – studenti, TP – terapijski problem

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Centar za primijenjenu farmaciju  
Kneza Domagoja

Diplomski rad

### TERAPIJSKI PROBLEMI HOSPITALIZIRANIH PACIJENATA PRIKUPLJENI TIJEKOM STRUČNOG OSOSOBLJAVANJA ZA LJEKARNIKE

Tina Čaušević

#### SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog rada bio je analizirati terapijske probleme prikupljene tijekom stručnog osposobljavanja studenata pete godine Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. **Ispitanici i metode:** Studenti su podatke o bolesnicima prikupili u razdoblju od 2016. do 2018. godine, a uključivali su osnovne podatke o bolesniku, povijest bolesti, adherenciju, propisane lijekove prije prijema i tijekom hospitalizacije, laboratorijske pretrage te identificirane terapijske probleme. Alat za definiranje terapijskih problema preuzet je od Cipolle i sur. (2012). Određena je učestalost pojedinih terapijskih problema te udio prepoznatih terapijskih problema od strane studenata. **Rezultati:** U istraživanje je bilo uključeno 72 studenta koji su prikupili podatke od 75 bolesnika. Bolesnici su bili prosječne životne dobi 65,5 godina (raspon 41 – 88). Medijan komorbiditeta iznosio je 6 (raspon 2 – 14), a korištenih lijekova 10 (raspon 3 – 20). Svaki bolesnik imao je barem jedan terapijski problem, prosječna vrijednost iznosila je  $5,8 \pm 2,9$ , a najveći broj bolesnika ( $n=15$ ; 20 %) imao je 4 terapijska problema. Studenti su utvrdili 47,2 % terapijskih problema. Najučestaliji uzrok terapijskih problema bila je nuspojava lijeka ( $n=110$ ; 25,2 %; studenti  $n=46$ ; 22,3 %), a zatim previsoka doza ( $n=81$ , 18,6 %; studenti  $n=43$ ; 20,9 %). **Zaključak:** Ovaj rad je utvrdio da su studenti prepoznali velik broj terapijskih problema, iako još uvijek nedovoljan. Rezultati potvrđuju da je važno razvijati vještinu prepoznavanja terapijskih problema još za vrijeme studija kako bi osigurali razvoj kompetentnih stručnjaka koji će u budućnosti odgovornim pružanjem ljekarničke skrbi doprinijeti pozitivnim ishodima liječenja.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 65 stranice, 11 tablica i 59 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: terapijski problemi, ljekarnička skrb, stručno osposobljavanje za ljekarnike

Mentor: **Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

Ocjenjivači: **Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Lidija Bach-Roжекy**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta  
**Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: rujan 2018.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Centre for Applied Pharmacy  
Kneza Domagoja 2, 10000, Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### DRUG THERAPY PROBLEMS IN THE HOSPITALIZED PATIENTS IDENTIFIED DURING THE PRE-REGISTRATION TRAINING FOR PHARMACISTS

Tina Čaušević

#### SUMMARY

**Objectives:** The aim of this study was to analyse drug therapy problems of hospitalized patients identified during the pre-registration training of the fifth-year students of the Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb. **Subjects and methods:** Students collected patient data in the period from 2016. to 2018. Data included basic patient information, comorbidities, adherence, medication history prior to hospitalization, prescribed medicines during the hospitalization and laboratory tests. Drug therapy problems were evaluated according to Cipolle et al. classification (2012). **Results:** There were 72 students included in the study who collected data from 75 patient. The median of patients' age was 65,5 years (range 41 – 88), and patients presented with median of 6 comorbidities (range 2 – 14), and 10 medications (range 3 – 20). Every patient had at least one drug related problem, while on average  $5,8 \pm 2,9$  drug related problems per patient were identified. The largest proportion of patients (n=15; 20 %) had 4 drug related problems. Students detected 47,2 % of the drug related problems. The most common causes of drug related problems were adverse drug reactions (n=110, 25,2 %, students n=46, 22,3 %) and dose being too high (n=81, 18,6 %; students n=43, 20,9 %). **Conclusion:** Although students identified large number of drug therapy problems, we perceived the need for the improvement. This work emphasizes the importance of developing skills for drug therapy problems identification during the undergraduate studies. We believe that empowering students with such skills could ensure the development of professionals competent for pharmaceutical care provision and could greatly contribute to the positive outcomes of the treatment.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 65 pages, 11 tables and 59 references. Original is in Croatian language.

Keywords: drug related problems, pharmacy care, pre-registration training for pharmacist

Mentor: **Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Lidija Bach-Rojecky, Ph. D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Dubravka Vitali Čepo, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2018.